

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker Becker)

ZUR
ELEKTRONENMIKROSKOPISCHEN
DIFFERENZIERUNG DER
CHRONISCHEN PANKREATITIS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hot Asi Pangulu Napitupulu
aus Tarutung (Indonesien)

1980

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker Becker)

ZUR
ELEKTRONENMIKROSKOPISCHEN
DIFFERENZIERUNG DER
CHRONISCHEN PANKREATITIS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hot Asi Pangulu Napitupulu
aus Tarutung (Indonesien)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. M. Stolte

Korreferent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.1980

1. Einleitung	1
2. Inhalt des Buches	2
3. Zusammenfassung	3

Meiner Familie gewidmet -

ganz besonders meiner Mutter

4. Einleitung	4
5. Inhalt des Buches	5
6. Zusammenfassung	6
7. Einleitung	7
8. Inhalt des Buches	8
9. Zusammenfassung	9
10. Einleitung	10
11. Inhalt des Buches	11
12. Zusammenfassung	12
13. Einleitung	13
14. Inhalt des Buches	14
15. Zusammenfassung	15
16. Einleitung	16
17. Inhalt des Buches	17
18. Zusammenfassung	18
19. Einleitung	19
20. Inhalt des Buches	20
21. Zusammenfassung	21
22. Einleitung	22
23. Inhalt des Buches	23
24. Zusammenfassung	24
25. Einleitung	25
26. Inhalt des Buches	26
27. Zusammenfassung	27
28. Einleitung	28
29. Inhalt des Buches	29
30. Zusammenfassung	30
31. Einleitung	31
32. Inhalt des Buches	32
33. Zusammenfassung	33
34. Einleitung	34
35. Inhalt des Buches	35
36. Zusammenfassung	36
37. Einleitung	37
38. Inhalt des Buches	38
39. Zusammenfassung	39
40. Einleitung	40
41. Inhalt des Buches	41
42. Zusammenfassung	42
43. Einleitung	43
44. Inhalt des Buches	44
45. Zusammenfassung	45
46. Einleitung	46
47. Inhalt des Buches	47
48. Zusammenfassung	48
49. Einleitung	49
50. Inhalt des Buches	50
51. Zusammenfassung	51
52. Einleitung	52
53. Inhalt des Buches	53
54. Zusammenfassung	54
55. Einleitung	55
56. Inhalt des Buches	56
57. Zusammenfassung	57
58. Einleitung	58
59. Inhalt des Buches	59
60. Zusammenfassung	60
61. Einleitung	61
62. Inhalt des Buches	62
63. Zusammenfassung	63
64. Einleitung	64
65. Inhalt des Buches	65
66. Zusammenfassung	66
67. Einleitung	67
68. Inhalt des Buches	68
69. Zusammenfassung	69
70. Einleitung	70
71. Inhalt des Buches	71
72. Zusammenfassung	72
73. Einleitung	73
74. Inhalt des Buches	74
75. Zusammenfassung	75
76. Einleitung	76
77. Inhalt des Buches	77
78. Zusammenfassung	78
79. Einleitung	79
80. Inhalt des Buches	80
81. Zusammenfassung	81
82. Einleitung	82
83. Inhalt des Buches	83
84. Zusammenfassung	84
85. Einleitung	85
86. Inhalt des Buches	86
87. Zusammenfassung	87
88. Einleitung	88
89. Inhalt des Buches	89
90. Zusammenfassung	90
91. Einleitung	91
92. Inhalt des Buches	92
93. Zusammenfassung	93
94. Einleitung	94
95. Inhalt des Buches	95
96. Zusammenfassung	96
97. Einleitung	97
98. Inhalt des Buches	98
99. Zusammenfassung	99
100. Einleitung	100
101. Inhalt des Buches	101
102. Zusammenfassung	102
103. Einleitung	103
104. Inhalt des Buches	104
105. Zusammenfassung	105
106. Einleitung	106
107. Inhalt des Buches	107
108. Zusammenfassung	108
109. Einleitung	109
110. Inhalt des Buches	110
111. Zusammenfassung	111
112. Einleitung	112
113. Inhalt des Buches	113
114. Zusammenfassung	114
115. Einleitung	115
116. Inhalt des Buches	116
117. Zusammenfassung	117
118. Einleitung	118
119. Inhalt des Buches	119
120. Zusammenfassung	120
121. Einleitung	121
122. Inhalt des Buches	122
123. Zusammenfassung	123
124. Einleitung	124
125. Inhalt des Buches	125
126. Zusammenfassung	126
127. Einleitung	127
128. Inhalt des Buches	128
129. Zusammenfassung	129
130. Einleitung	130
131. Inhalt des Buches	131
132. Zusammenfassung	132
133. Einleitung	133
134. Inhalt des Buches	134
135. Zusammenfassung	135
136. Einleitung	136
137. Inhalt des Buches	137
138. Zusammenfassung	138
139. Einleitung	139
140. Inhalt des Buches	140
141. Zusammenfassung	141
142. Einleitung	142
143. Inhalt des Buches	143
144. Zusammenfassung	144
145. Einleitung	145
146. Inhalt des Buches	146
147. Zusammenfassung	147
148. Einleitung	148
149. Inhalt des Buches	149
150. Zusammenfassung	150
151. Einleitung	151
152. Inhalt des Buches	152
153. Zusammenfassung	153
154. Einleitung	154
155. Inhalt des Buches	155
156. Zusammenfassung	156
157. Einleitung	157
158. Inhalt des Buches	158
159. Zusammenfassung	159
160. Einleitung	160
161. Inhalt des Buches	161
162. Zusammenfassung	162
163. Einleitung	163
164. Inhalt des Buches	164
165. Zusammenfassung	165
166. Einleitung	166
167. Inhalt des Buches	167
168. Zusammenfassung	168
169. Einleitung	169
170. Inhalt des Buches	170
171. Zusammenfassung	171
172. Einleitung	172
173. Inhalt des Buches	173
174. Zusammenfassung	174
175. Einleitung	175
176. Inhalt des Buches	176
177. Zusammenfassung	177
178. Einleitung	178
179. Inhalt des Buches	179
180. Zusammenfassung	180
181. Einleitung	181
182. Inhalt des Buches	182
183. Zusammenfassung	183
184. Einleitung	184
185. Inhalt des Buches	185
186. Zusammenfassung	186
187. Einleitung	187
188. Inhalt des Buches	188
189. Zusammenfassung	189
190. Einleitung	190
191. Inhalt des Buches	191
192. Zusammenfassung	192
193. Einleitung	193
194. Inhalt des Buches	194
195. Zusammenfassung	195
196. Einleitung	196
197. Inhalt des Buches	197
198. Zusammenfassung	198
199. Einleitung	199
200. Inhalt des Buches	200
201. Zusammenfassung	201
202. Einleitung	202
203. Inhalt des Buches	203
204. Zusammenfassung	204
205. Einleitung	205
206. Inhalt des Buches	206
207. Zusammenfassung	207
208. Einleitung	208
209. Inhalt des Buches	209
210. Zusammenfassung	210
211. Einleitung	211
212. Inhalt des Buches	212
213. Zusammenfassung	213
214. Einleitung	214
215. Inhalt des Buches	215
216. Zusammenfassung	216
217. Einleitung	217
218. Inhalt des Buches	218
219. Zusammenfassung	219
220. Einleitung	220
221. Inhalt des Buches	221
222. Zusammenfassung	222
223. Einleitung	223
224. Inhalt des Buches	224
225. Zusammenfassung	225
226. Einleitung	226
227. Inhalt des Buches	227
228. Zusammenfassung	228
229. Einleitung	229
230. Inhalt des Buches	230
231. Zusammenfassung	231
232. Einleitung	232
233. Inhalt des Buches	233
234. Zusammenfassung	234
235. Einleitung	235
236. Inhalt des Buches	236
237. Zusammenfassung	237
238. Einleitung	238
239. Inhalt des Buches	239
240. Zusammenfassung	240
241. Einleitung	241
242. Inhalt des Buches	242
243. Zusammenfassung	243
244. Einleitung	244
245. Inhalt des Buches	245
246. Zusammenfassung	246
247. Einleitung	247
248. Inhalt des Buches	248
249. Zusammenfassung	249
250. Einleitung	250
251. Inhalt des Buches	251
252. Zusammenfassung	252
253. Einleitung	253
254. Inhalt des Buches	254
255. Zusammenfassung	255
256. Einleitung	256
257. Inhalt des Buches	257
258. Zusammenfassung	258
259. Einleitung	259
260. Inhalt des Buches	260
261. Zusammenfassung	261
262. Einleitung	262
263. Inhalt des Buches	263
264. Zusammenfassung	264
265. Einleitung	265
266. Inhalt des Buches	266
267. Zusammenfassung	267
268. Einleitung	268
269. Inhalt des Buches	269
270. Zusammenfassung	270
271. Einleitung	271
272. Inhalt des Buches	272
273. Zusammenfassung	273
274. Einleitung	274
275. Inhalt des Buches	275
276. Zusammenfassung	276
277. Einleitung	277
278. Inhalt des Buches	278
279. Zusammenfassung	279
280. Einleitung	280
281. Inhalt des Buches	281
282. Zusammenfassung	282
283. Einleitung	283
284. Inhalt des Buches	284
285. Zusammenfassung	285
286. Einleitung	286
287. Inhalt des Buches	287
288. Zusammenfassung	288
289. Einleitung	289
290. Inhalt des Buches	290
291. Zusammenfassung	291
292. Einleitung	292
293. Inhalt des Buches	293
294. Zusammenfassung	294
295. Einleitung	295
296. Inhalt des Buches	296
297. Zusammenfassung	297
298. Einleitung	298
299. Inhalt des Buches	299
300. Zusammenfassung	300



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

	Seite
E i n l e i t u n g	1
M a t e r i a l u n d M e t h o d e	3
E r g e b n i s s e	
A. E i n z e l f ä l l e	
I. N o r m a l e s P a n k r e a s	5
II. C h r o n i s c h e P a n k r e a t i t i s m i t t r y p t i s c h e n N e k r o s e n u n d / o d e r P s e u d o z y s t e n	6
III. C h r o n i s c h e f i b r o s i e r e n d e P a n - k r e a t i t i s o h n e t r y p t i s c h e N e k r o s e n , P s e u d o z y s t e n o d e r V e r k a l k u n g e n	19
IV. C h r o n i s c h e c a l c i f i z i e r e n d e P a n k r e a t i t i s	32
B. Z u s a m m e n h ä n g e z w i s c h e n e i n z e l n e n h i s t o l o g i s c h e n M e r k m a l e n u n d B e z i e - h u n g e n z w i s c h e n A l k o h o l k o n s u m u n d h i s t o l o g i s c h e m B e f u n d	
I. A l k o h o l k o n s u m u n d h i s t o l o g i s c h e K r i t e r i e n	
1. A l k o h o l k o n s u m u n d T y p d e r c h r o n i s c h e n P a n k r e a t i t i s	55
2. A l k o h o l k o n s u m u n d G r a d d e r P a r e n c h y m v e r n a r b u n g	55
3. A l k o h o l k o n s u m u n d G r a d d e r V e r k a l k u n g	58
II. Z u s a m m e n h ä n g e z w i s c h e n e i n z e l n e n h i s t o l o g i s c h e n K r i t e r i e n	
1. C h r o n i s c h e P a n k r e a t i t i s m i t t r y p t i s c h e n N e k r o s e n b z w . P s e u d o z y s t e n	60

	Seite
2. Chronisch-fibrosierende Pankreatitis ohne Trypsis und Kalk	62
3. Chronisch-calcifizierende Pankreatitis	62
4. Grad der Vernarbung in Abhän- gigkeit vom Grad der Ver- kalkung	65
C. Analyse der elektronenmikroskopischen Befunde in Abhängigkeit vom Alkohol- konsum und von histologischen Merk- malen	
1.	
2. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung	70
3. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Kriterium der Verkalkung	72
4. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit von der Höhe des Alkoholkonsums	77
D i s k u s s i o n	80
Z u s a m m e n f a s s u n g	98
L i t e r a t u r	100
L e b e n s l a u f	114

E i n l e i t u n g

Die klinische und pathologisch-anatomische Einteilung und Nomenklatur der chronischen Pankreatitis ist uneinheitlich und oft verwirrend (SARLES, 1965; SARLES et al., 1976, 1978; BECKER, 1973; MARKS und BANKS, 1976; RÖSCH und TYMPNER, 1978). Aus dem unterschiedlichen histologischen Bild der chronischen Pankreatitis ist nur selten und nur mit Vorbehalt ein Rückschluß auf die Aetiopathogenese dieser Erkrankung möglich (BECKER, 1973; SARLES et al., 1976).

Mit Hilfe der Transmissionselektronenmikroskopie soll es nach SEIFERT (1976) möglich sein, die alkohol-toxische, metabolisch induzierte chronisch-sklerosierende Pankreatitis von der chronisch-rezidivierenden, obstruktiven Pankreatitis differenzieren zu können.

Neben lichtmikroskopischen Unterscheidungskriterien gibt SEIFERT vor allem elektronenmikroskopische Characteristica dieser beiden Pankreatitis-Formen an.

Danach findet man im exkretorischen Drüsenparenchym bei

der ...

1. chronisch-sklerosierenden Pankreatitis

- gut erhaltene Mitochondrien,
- Reduktion der Sekretgranula,
- zystische Dilatation des endoplasmatischen
Retikulums mit abnormem Protein

und bei der

2. chronisch-obstruktiven Pankreatitis

- gut erhaltene Mitochondrien,
- autophagische Vakuolen,
- Abbau von Azinusepithelien,
- keine Dilatation des endoplasmatischen
Retikulums,
- keine Störung der Sekretgranula und
- kein abnormes Protein.

Ziel dieser Arbeit ist der Versuch, diese Unterscheidungskriterien der chronischen Pankreatitis an einem ausgewählten Operationsgut zu überprüfen.

M a t e r i a l u n d M e t h o d e

I. Material:

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden 19 Operationspräparate ausgewählt. Ein histologisch intaktes Pankreas (Schwanz-Resektion zur intraoperativen Gangdarstellung wegen Verdacht auf Caput-Carcinom) diente als Kontrollpräparat. In einem Fall lag ein Papillen-Carcinom vor, das den Ductus Wirsungianus geringgradig stenosierte und noch nicht zu einer histologisch faßbaren obstruktiven Pankreatitis geführt hatte.

Die 17 Präparate mit chronischer Pankreatitis wurden für die elektronenmikroskopische Untersuchung auf Grund der unterschiedlichen histologischen Qualität und des unterschiedlichen Alkoholkonsums der Patienten ausgewählt:

1. Unterteilung nach der histologischen Qualität:

a) chronische Pankreatitis mit tryptischen

Nekrosen und/oder Pseudozysten n = 5

b) chronisch-fibrosierende Pankreatitis

ohne Trypsis und ohne Verkalkungen ... n = 5

c) chronisch-calcifizierende Pankreatitis n = 7

2. Unterteilung nach Alkohol-Konsum:

a) 0 - 80 g/Tag n = 4

b) 80 - 160 g/Tag n = 8

c) mehr als 160 g/Tag n = 7

II. Methode:

Entfaltungsfixation des Pankreasgangsystems mit 2,5%iger Glutaraldehyd-Lösung in Millonig-Puffer (pH 7,3) unter physiologischem Ganginnendruck von 10 - 15 cm Wassersäule (BECKER, 1957; VONDRASEK et al., 1975). Nach Längspräparation des entfaltet fixierten Pankreasgangbaums wurden verschiedene Abschnitte des Gangsystems und des Parenchyms in Längs- und Querschnitten histologisch untersucht (Färbungen: Haematoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson, Masson-Goldner, PAS-Alcianblau).

Elektronenmikroskopisch wurden Abschnitte aus makroskopisch erhaltenen Parenchymarealen aus dem Zentrum und der Peripherie der Drüse entnommen. Nach 1 1/2stündiger Nachfixation in 1%iger Osmiumsäure, Pufferung und Entwässerung über die aufsteigende Acetonreihe wurden die Gewebsblöcke in Durcupan^R eingebettet. Zur Kontrolle der Einbettungsrichtung wurden Semidünnschnitte angefertigt und mit 0,1%iger Toluidinblau-Lösung gefärbt. Die Ultradünnschnitte (Ultramikrotom UM 1, Fa. Reichert) wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erfolgten mit dem Elmiskop 101 (Fa. Siemens). Die Originalvergrößerungen reichten von 2000 - 20 000-fach, Nachvergrößerungen fotografisch.

E r g e b n i s s e

A. Einzelfälle

I. Normales Pankreas

Anamnese:

Der 56jährige Patient hatte krampfartige periumbilicale Schmerzen seit 4 Monaten. Ein Alkoholabusus bestand nicht.

Klinik:

Röntgenologisch wurde eine Colon-Stenose nachgewiesen, außerdem fand sich bei der ERCP ein Verdacht auf Gangabbruch im Pankreaskopf. Intraoperativ wurde die Pankreasgangdarstellung nach Resektion des terminalen Pankreasschwanzes wiederholt, damit wurde der Verdacht auf ein Pankreaskopf-Carcinom ausgeschlossen.

Makroskopie und Mikroskopie:

Schon makroskopisch ergab sich kein pathologischer Befund am Pankreasschwanz-Resektionspräparat (siehe Abb. 1). Histologisch fand sich lediglich eine geringgradige Lipomatose.

Elektronenmikroskopie:

Die Acinusepithelien waren regelrecht strukturiert, die Acinuslichtungen waren nur geringgradig dilatiert und mit lockeren Eiweißmassen angefüllt. Die Sekretgranula waren nicht reduziert, das endoplasmatische Retikulum nicht dilatiert. Auch an den Kernen und den Mitochondrien war kein pathologischer Befund zu erheben (siehe Abb. 2).

II. Chronische Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen und/oder Pseudozysten

1. Fall (EN 13858/75)

Anamnese:

Die 31jährige Patientin hatte seit 3 Wochen Oberbauchschmerzen. Laborwerte: Erhöhung der Amylase im Serum und im Urin. Negatives Cholecystogramm. Kein Alkoholkonsum.

Klinik:

Sonographisch wurde eine 5 cm im Durchmesser große Pankreaskopfzyste diagnostiziert. Eine ERCP wurde nicht durchgeführt.

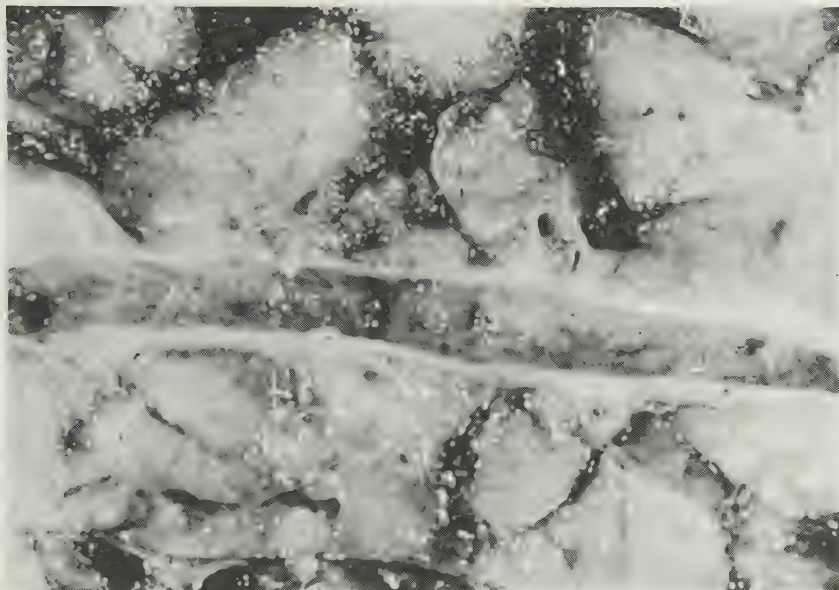


Abb. 1: Normales Pankreasschwanz-Resektionspräparat mit längspräpariertem Ductus Wirsungianus

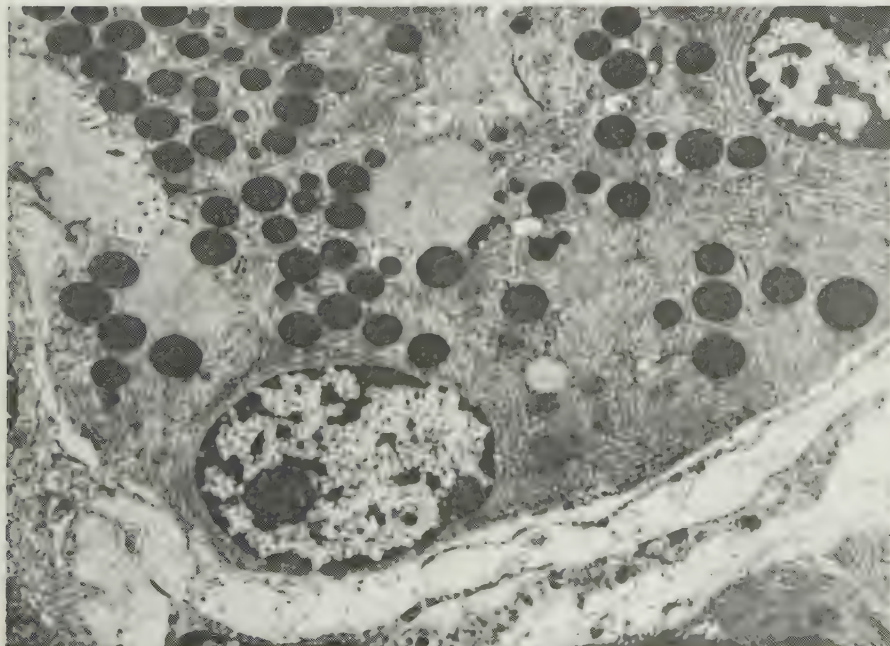


Abb. 2: Normale Acinusformation mit regelrechten Sekretgranula und ohne Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (5000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Therapie:

Pankreaslinksresektion.

Makroskopie:

Zarter, nicht dilatierter Ductus Wirsungianus (Durchmesser 1 - 1,5 mm) mit einzelnen feinen Kaliberunregelmäßigkeiten. Parenchym: feine interstitielle Fibrosierungen, keine Verkalkungen. 3 x 2 x 1 cm große Pseudozyste im Pankreaschwanz.

Mikroskopie:

Bei der Zyste handelte es sich um eine postpankreatitische Pseudozyste. Frische autodigestive Nekrosen waren nicht nachweisbar. Im Parenchym fand sich eine nur gering- bis mittelgradige, vorwiegend interstitielle Fibrosierung an der Resektionsfläche. Im Bereich der Cauda war der narbige Ersatz des exokrinen Parenchyms schon weiter fortgeschritten. Die Seitenäste des Ductus Wirsungianus waren minimal dilatiert, enthielten ganz vereinzelt eingedickte Speichelmassen, jedoch keinen Kalk.

Elektronenmikroskopie:

Das endoplasmatische Retikulum der Azinusepithelien war nur vereinzelt tubulär und sacculär dilatiert (siehe Abb. 3). Der Gehalt an Sekretgranula in den verschiedenen Abschnitten war unterschiedlich: teilweise fanden sich nicht reduzierte, voll ausgereifte Granula, teilweise aber auch

Areale mit deutlicher Reduktion der Granula, die teilweise sehr klein waren (siehe Abb. 4). In einzelnen Acinuslichtungen fand sich lockeres Protein. Autophagie-Vacuolen oder abnormes Protein waren nicht nachweisbar, innerhalb der Epithelien fanden sich aber immer wieder unterschiedlich große Fett-Tröpfchen (siehe Abb. 5). An den Zellkernen und den Mitochondrien war kein pathologischer Befund zu erheben.

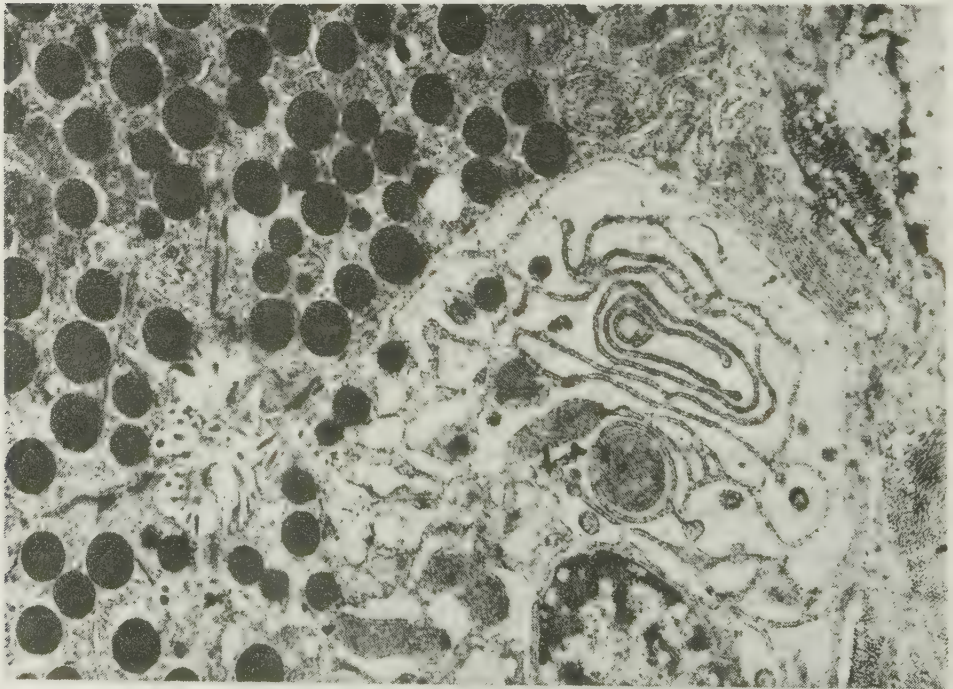


Abb. 3: Ausgereifte Sekretgranula, herdförmig dilatiertes endoplasmatisches Retikulum, nicht-dilatierte Acinuslichtung (Vergr. 6000-fach, fotografische Nachvergrößerung 2,4-fach)

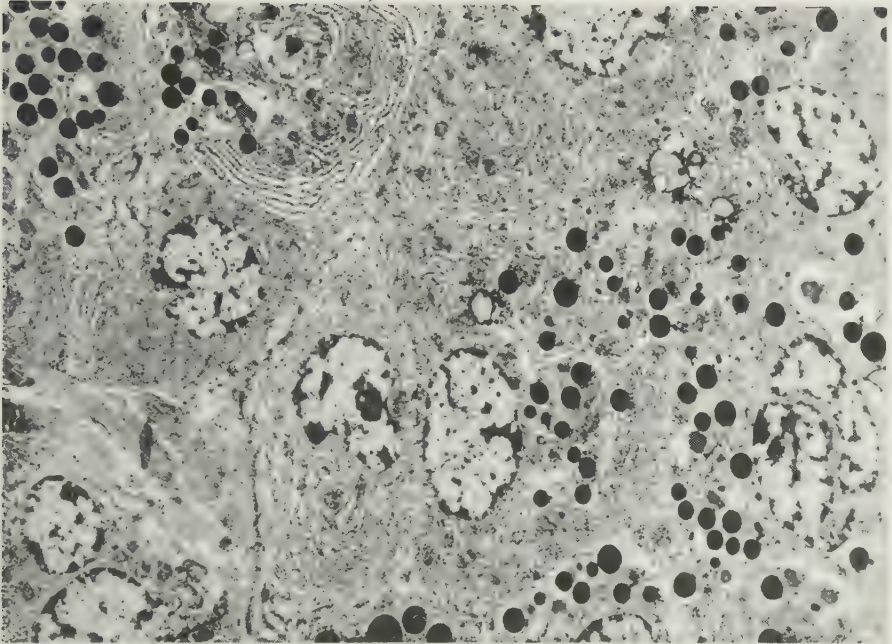


Abb. 4: Herdförmig unterschiedlich stark reduzierte Sekretgranula und vereinzelt tubulär dilatiertes endoplasmatisches Retikulum (Vergr. 3100-fach, fotografische Nachvergrößerung 2,4-fach)

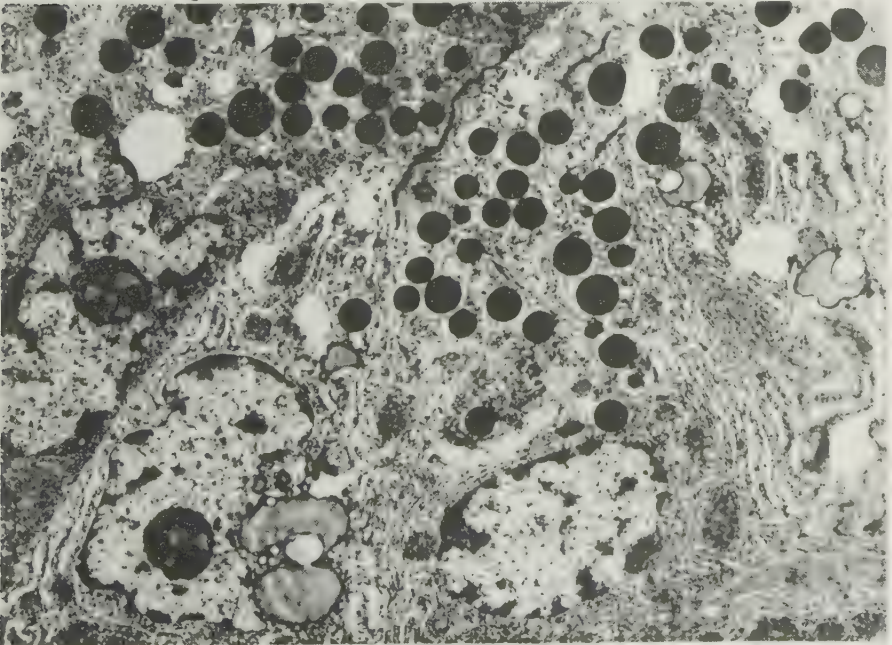


Abb. 5: Unterschiedlich große Fett-Tröpfchen im Cytoplasma der Acinusepithelien (Vergr. 5000-fach, fotografische Nachvergrößerung 2,4-fach)

2. Fall (EN 9548/75)

Anamnese:

Der 55jährige Patient hatte seit 1974 kolikartige Oberbauchbeschwerden. Im Juli 1975 stationäre Behandlung wegen akuter rezidivierender Pankreatitis.

Alkoholkonsum: über 160 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP weitgehend unauffälliges Gangsystem, jedoch apfelgroßer, unregelmäßig begrenzter zystischer Hohlraum im Pankreaskopf, der mit einer weiteren pflaumengroßen Zyste in Verbindung stand. Dadurch geringgradige Stenose des Ductus Wirsungianus und geringgradige Dilatation des Pankreasgangs in Corpus und Cauda.

Therapie:

Subtotale Linksresektion.

Makroskopie:

Vereinzelte parapankreatische Fettgewebsnekrosen. Auf der Schnittfläche regelrechtes Parenchym, zarter Ductus Wirsungianus (Durchmesser 1 - 1,5 mm) ohne Kaliberunregelmäßigkeiten.

Mikroskopie:

Parapankreatisch und im Interstitium mehrere ältere, in Organisation begriffene lipolytische Nekrosen. Gering-

gradige interlobuläre Fibrose, unauffälliger Ductus Wirsungianus. Seitenäste geringgradig herdförmig dilatiert, ganz vereinzelt minimale herdförmige Speicheleindickungen, keine Verkalkungen.

Elektronenmikroskopie:

Sekretgranula nur geringgradig reduziert, unterschiedlich groß, vielfach unvollständig gefüllte Granula (siehe Abb. 6 und 7). Keine Autophagie-Vacuolen, kein pathologisches Protein. Auffällige degenerative Verfettung der Acinusepithelien (siehe Abb. 8). Endoplasmatisches Retikulum: ausgeprägte ubiquitäre herdförmig tubuläre und teilweise sacculäre Dilatation, in dem erweiterten endoplasmatischen Retikulum Protein-Ansammlungen (siehe Abb. 7 und 9).

3. Fall (EN 11759/75)

Anamnese:

26-jähriger Patient mit rezidivierenden pankreatitischen Schüben seit 1973.

Alkoholkonsum: mehr als 160 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP multiple Verkalkungen und massiv destruiertes Gangsystem mit Gangabbruch im Corpus.

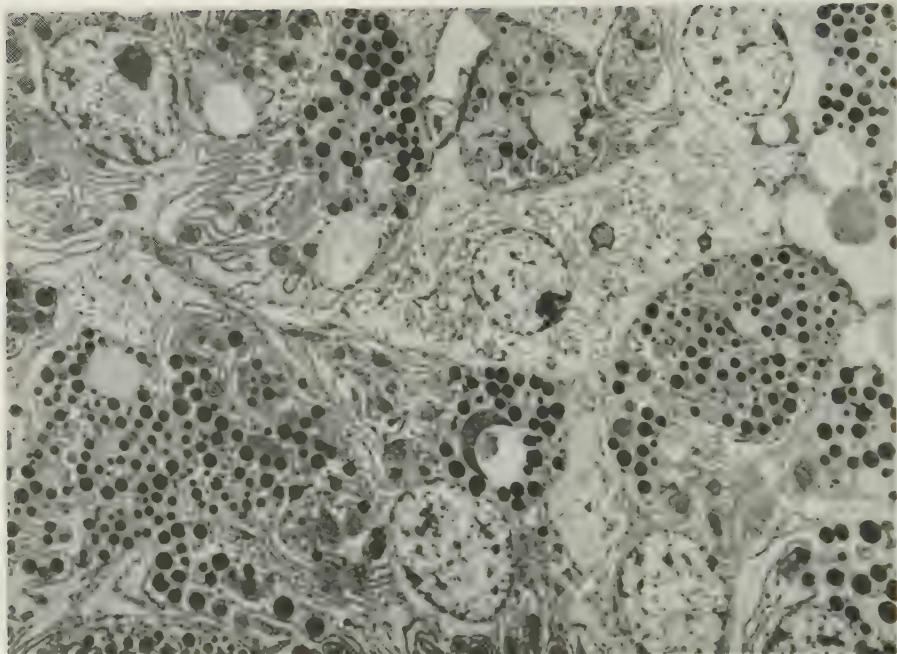


Abb. 6: Nur geringgradige Reduktion der Sekretgranula, vielfach unvollständig gefüllte, teilweise leere Granula (Vergr. 2200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

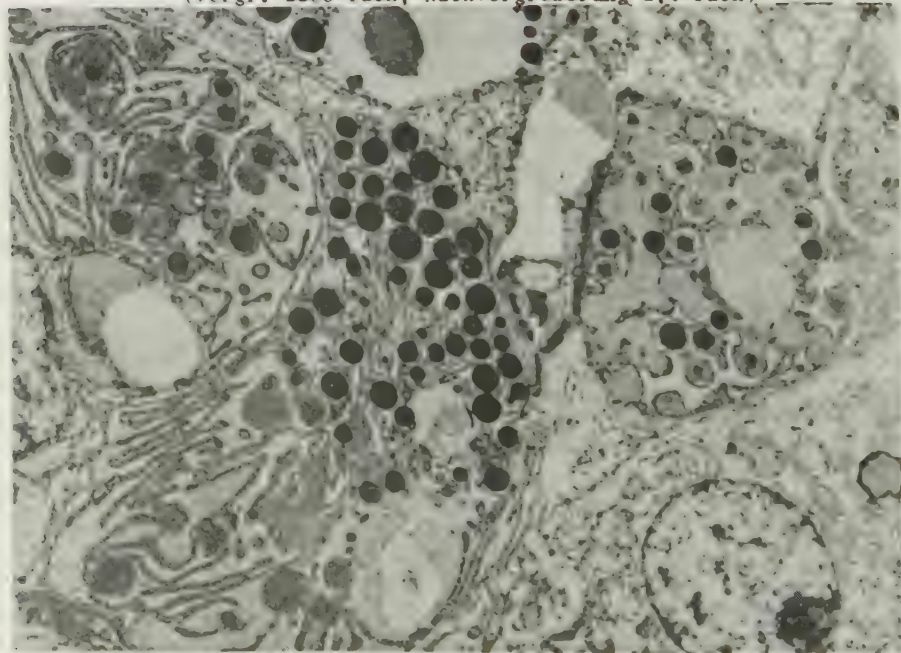


Abb. 7: Dilatation des endoplasmatischen Retikulum mit Proteinansammlungen (Vergr. 4000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach, Ausschnitt aus Abb. 6)

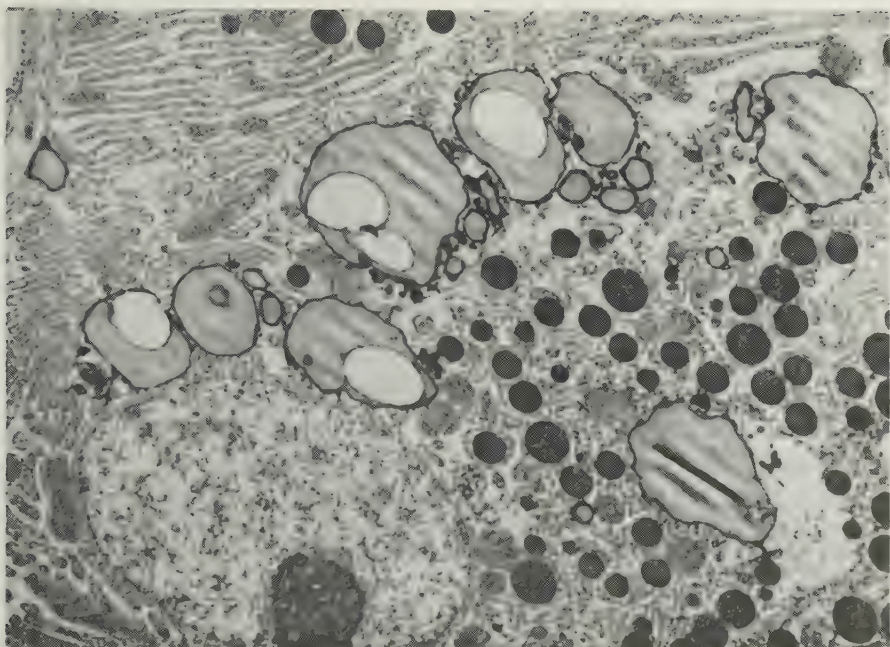


Abb. 8: Ausgeprägte cytoplasmatische Verfettungen
(Vergr. 5200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

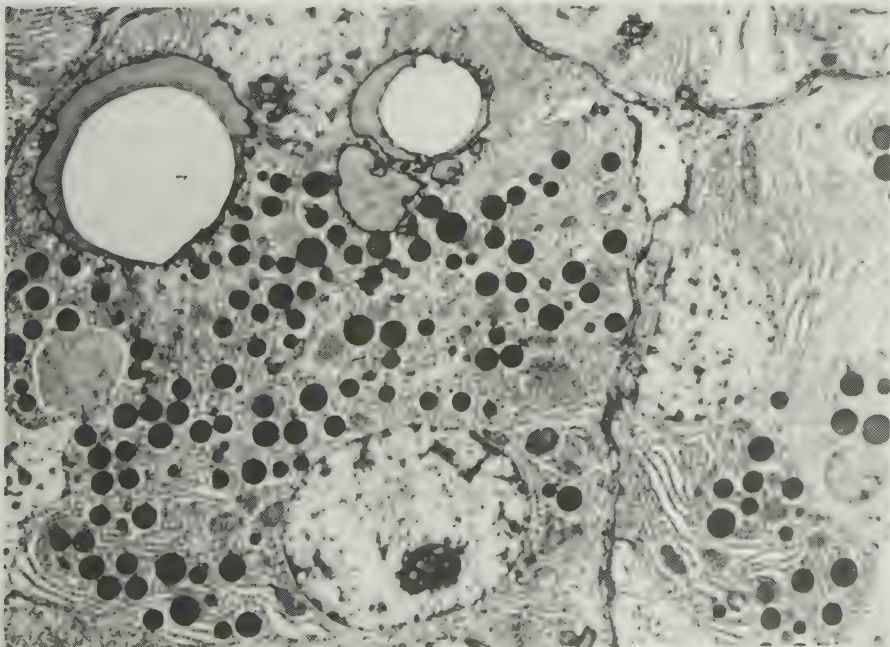


Abb. 9: Reichlich Verfettungen, einzelne Ansammlungen von
pathologischem Protein
(Vergr. 3800-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Therapie: Linksresektion.

Makroskopie und Mikroskopie:

2 cm im Durchmesser große Pseudozyste im Pankreasschwanz, hochgradige chronische-tryptische Pankreatitis, nur geringgradige Verkalkungen in den Seitenästen und geringgradige Speichелеindickungen.

Elektronenmikroskopie:

Unterschiedlich stark ausgeprägte, teilweise deutliche Reduktion der Sekretgranula. Ausgeprägte tubuläre und zirkuläre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, keine Dilatation der Acinuslichtungen, dort aber immer wieder eingedickte Sekretpfropfe (siehe Abb. 10). Mitochondrien und Kerne unauffällig, keine Autophagie-Vacuolen, geringgradige Cytoplasma-Verfettungen.

4. Fall (EN 11839/75)

Anamnese:

33jähriger Patient mit rezidivierenden Ulcera duodeni, Oberbauchschmerzen seit 4 Monaten.

Alkoholkonsum: 200 g/Tag.

Therapie: Linksresektion.

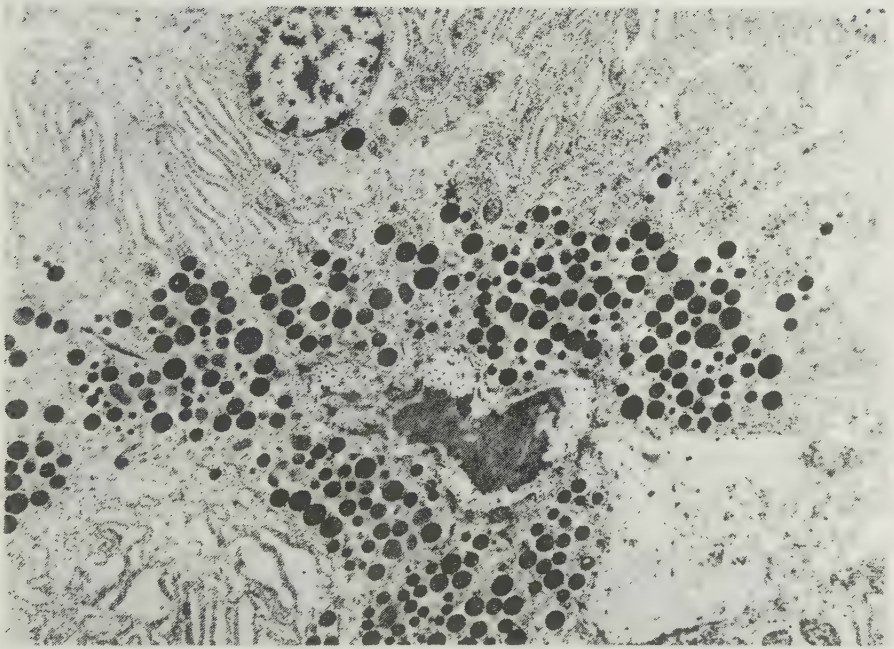


Abb. 10: Mäßig reduzierte Sekretgranula, deutliche, teils tubuläre und teils sacculäre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, eingedicktes Sekret in der Acinuslichtung
(Vergr. 3200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Makroskopie:

Zarter nicht dilatierter Ductus Wirsungianus ohne Kaliberunregelmäßigkeiten, feine bindegewebige Pseudokapsel, einzelne lipolytische Nekrosen im peripankreatischen Fettgewebe.

Mikroskopie:

Einzelne, in Organisation begriffene lipolytische Nekrosen im peripankreatischen Fettgewebe, feine bindegewebige Pseudokapsel und geringgradige interstitielle Fibrose. Unauffälliges Gangsystem ohne Speicheleindickungen und ohne Kalzifizierungen.

Elektronenmikroskopie:

Größenvarianz der teilweise mäßig rarefizierten Sekretgranula (siehe Abb. 12). Autophagie-Vacuolen waren nicht nachweisbar, Mitochondrien und Kerne ohne pathologischen Befund.

Das endoplasmatische Retikulum war zum Teil nicht dilatiert, in anderen Arealen fand sich jedoch eine ausgeprägte Dilatation (siehe Abb. 11). Pathologisches Protein war nicht nachweisbar, es fand sich aber eine herdförmig akzentuierte ausgeprägte Verfettung (siehe Abb. 12). Die Acinuslichtungen waren nicht erweitert, sie enthielten zum Teil mäßig elektronendichtes Protein (siehe Abb. 12).

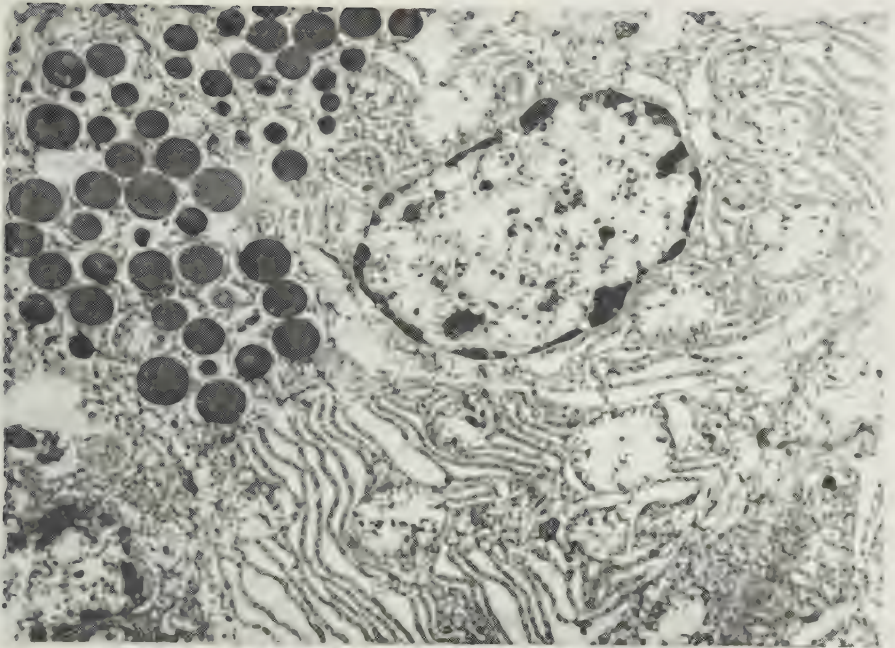


Abb. 11: Deutliche Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
(Vergr. 5900-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

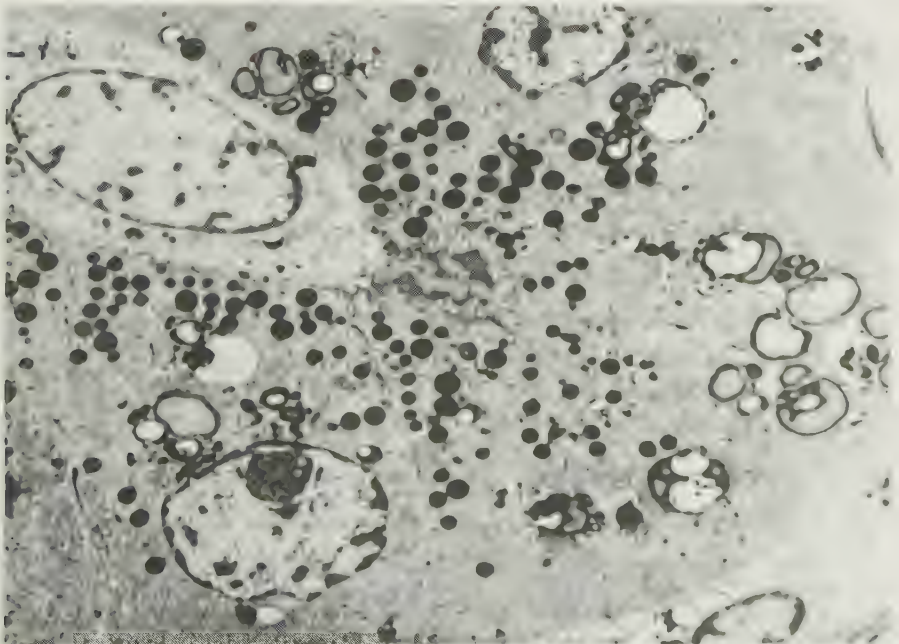


Abb. 12: Ausgeprägte Verfettungen innerhalb der Acinusepithelien, mäßige Reduktion der Sekretgranula, eingedicktes Sekret in der Acinuslichtung
(Vergr. 3200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

5. Fall (EN 789/76)

Anamnese:

Bei dem 41jährigen Patienten war 1963 wegen rezidivierender Ulcera ventriculi eine B-II-Resektion vorausgegangen. Seit 1973 bestanden kolikartige Oberbauchschmerzen.

Alkoholkonsum: bis 80 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP fand sich ein weitgehend unauffälliges Pankreasgangsystem, jedoch in Papillennähe ein pflaumen-großer zystischer Hohlraum.

Therapie: Totale Pankreatektomie.

Makroskopie und Mikroskopie:

Im Processus uncinatus lag eine im Durchmesser 2 cm große postpankreatitische Pseudozyste mit Kommunikation zum Pankreasgangsystem. Nur in Nachbarschaft der Pseudozyste war das Bauchspeicheldrüsenparenchym vernarbt, in Corpus und Cauda fand sich ein intaktes exokrines Parenchym mit zartem Gangsystem und ohne Speicheldickungen oder Verkalkungen.

Elektronenmikroskopie:

Der elektronenmikroskopische Befund variierte in den verschiedenen Abschnitten: die Sekretgranula waren teils geringgradig, teils deutlich reduziert (siehe Abb. 14). Auch das endoplasmatische Retikulum war nur herdförmig

tubulär dilatiert. Die Acinuslichtungen waren zum Teil regelrecht strukturiert, zum Teil erweitert. In den erweiterten Lichtungen fand sich eingedicktes Eiweiß (siehe Abb. 14). Auch intracytoplasmatische Verfettungen waren nachweisbar (siehe Abb. 13).

III. Chronische fibrosierende Pankreatitis ohne tryptische Nekrosen, Pseudozysten oder Verkalkungen

1. Fall (EN 11652/75)

Anamnese:

Bei dem 35jährigen Patienten bestanden seit 1970 kolikartige Oberbauchschmerzen. 1970 wurde auch eine Magenresektion nach Billroth-II durchgeführt. Seit dieser Zeit wurden mehrfach Pankreatitisschübe diagnostiziert. Alkoholkonsum: 80 -- 160 g/Tag.

Klinik:

Neben einem Syndrom der zuführenden Schlinge wurde sonographisch eine chronische Pankreatitis diagnostiziert, eine ERCP wurde nicht durchgeführt.

Therapie: Linksresektion.

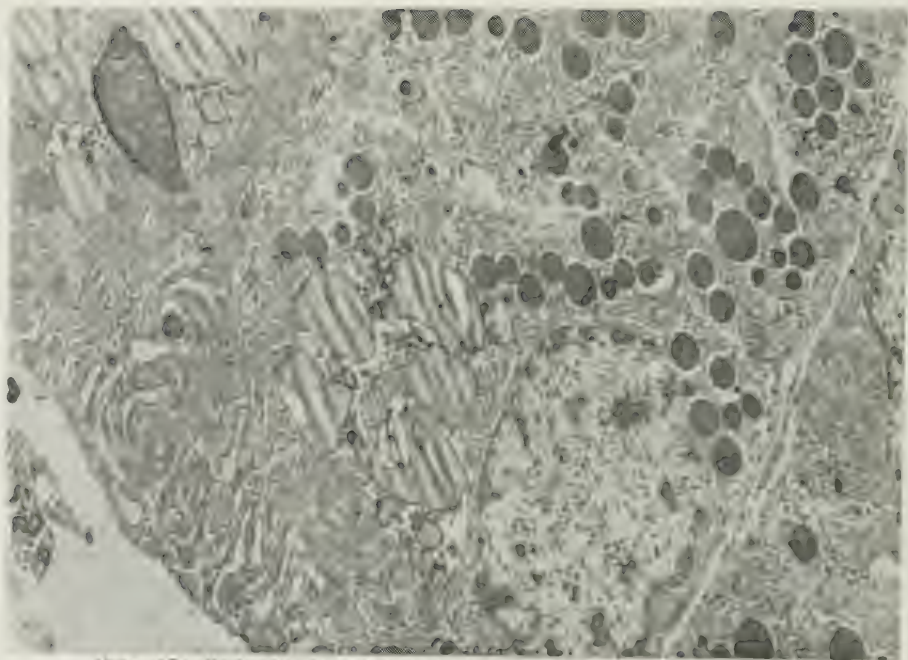


Abb. 13: Reduzierte Sekretgranula und intracytoplasmatische
Verfettungen
(Vergr. 5200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

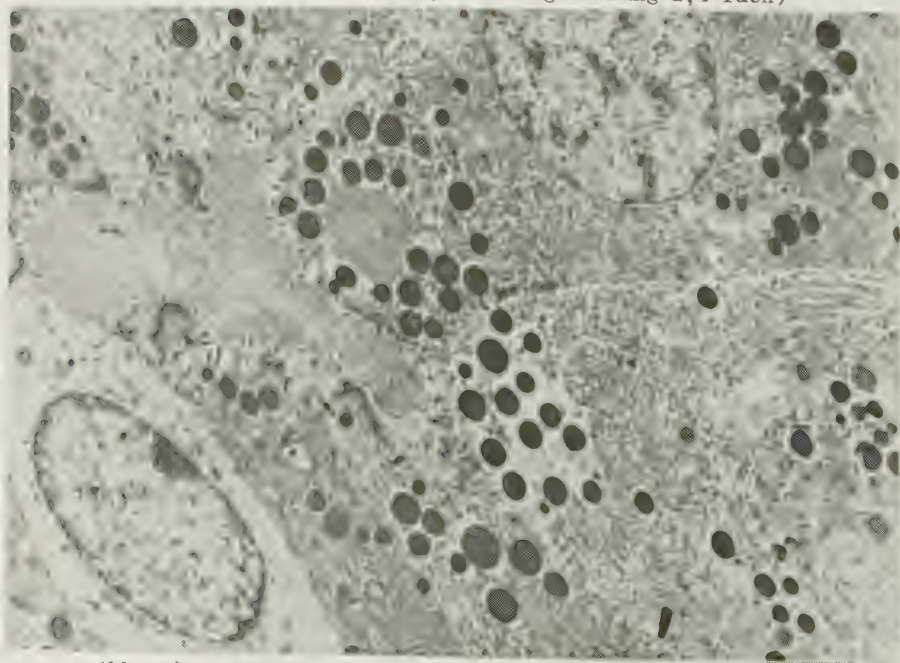


Abb. 14: Deutlich dilatierte Acinuslichtung mit eingedicktem
Eiweiß (Vergr. 4400-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Makroskopie und Mikroskopie:

Nur geringgradige, vorwiegend interstitielle Fibrosierungen ohne Reduktion des exokrinen Parenchyms. Das Gangsystem ist nicht dilatiert, Verkalkungen und Speicheleindickungen waren nicht nachweisbar.

Elektronenmikroskopie:

Regelrechte Acinuslichtungen, keine Dyschylie, keine Reduktion der Sekretgranula, endoplasmatisches Retikulum nur geringgradig herdförmig dilatiert. Mitochondrien und Kerne unauffällig, keine Autophagie-Vacuolen, kein pathologisches Protein.

2. Fall (EN 13503/75)

Anamnese:

1967 wurde bei dem 43jährigen Patienten eine B-II-Resektion durchgeführt. Seit 1969 besteht eine rezidivierende Pankreatitis, deshalb wiederholt Krankenhausaufenthalte. Alkoholkonsum: 80 - 160 g/Tag.

Klinik:

Die endoskopische Gangdarstellung zeigte ein massiv verändertes Gangsystem mit Kompression des Ductus choledochus.

Therapie: Whipple'sche Operation.

Makroskopie und Mikroskopie:

Ausgeprägte chronisch-sklerosierende Pankreatitis ohne Verkalkungen, jedoch mit multiplen Speicheldrüseneindickungen in den Seitenästen.

Elektronenmikroskopie:

Die Sekretgranula sind unterschiedlich groß, teilweise deutlich rarefiziert, vielfach finden sich Prosekretgranula und intracytoplasmatische Verfettungen (siehe Abb. 15). Das endoplasmatische Retikulum ist ausgeprägt tubulär und sacculär dilatiert (siehe Abb. 16). Die Kerne und Mitochondrien sind ohne pathologischen Befund.

3. Fall (EN 14445/75)

Anamnese:

Bei dem 32jährigen Patienten war im Juli 1975 der erste Schub einer akuten Pankreatitis abgelaufen. Der 2. Schub folgte im September 1975.

Klinik:

Bei der ERCP wurde ein Gangabbruch am Übergang vom Caput zum Corpus der Bauchspeicheldrüse dargestellt.

Therapie: Pankreaslinksresektion, intraoperative Gangdarstellung ergab ein normales Gangsystem im Pankreaskopf.

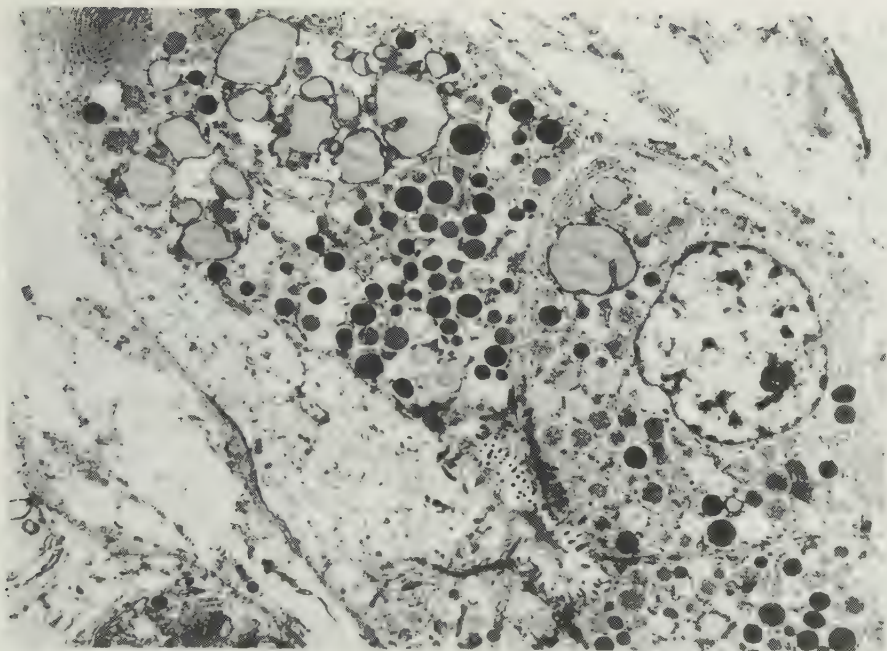


Abb. 15: Ausgeprägte intracytoplasmatische Verfettungen,
viele Prosekretgranula

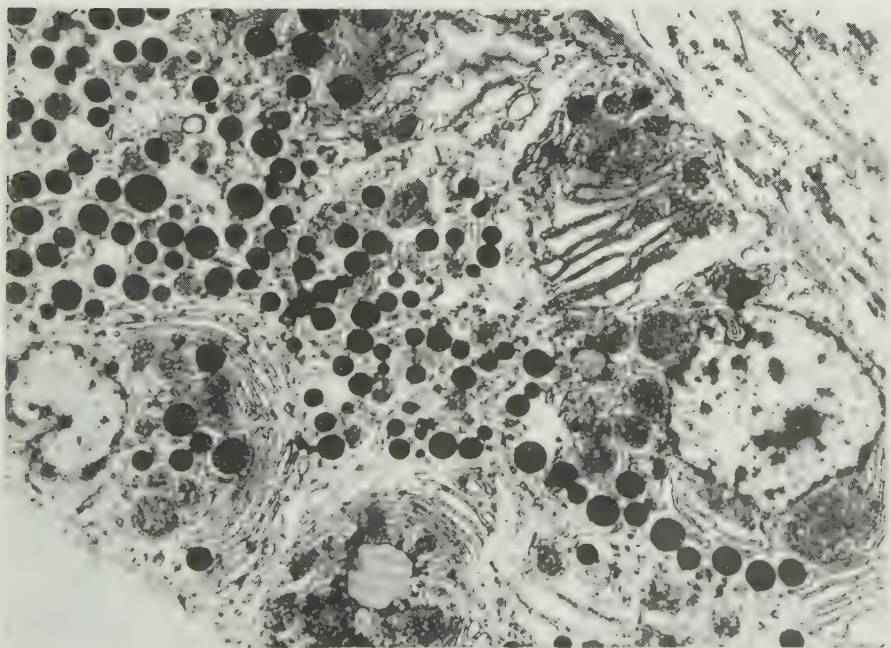


Abb. 16: Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
(Vergr. 4500-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Makroskopie und Mikroskopie:

Mittelgradige segmentäre chronisch-tryptische Corpus-Cauda-Pankreatitis ohne Verkalkungen und ohne Speicheldickungen. Das Gangsystem war nicht dilatiert.

Elektronenmikroskopie:

Die Sekretgranula waren in Größe und Zahl weitgehend regelrecht strukturiert, nur ganz vereinzelt reduziert. Das endoplasmatische Retikulum überwiegend regelrecht strukturiert, nur vereinzelt tubulär erweitert. Im Cytoplasma fanden sich vereinzelt Vacuolen (siehe Abb. 17 und 18) und feine Verfettungen. Die Acinuslichtungen waren zum Teil erheblich erweitert, die Mikrovilli deutlich rarefiziert.

4. Fall (EN 15886/75)

Anamnese:

Bei dem 46jährigen Patienten war 1960 eine B-II-Resektion vorausgegangen. Seit 1965 bestanden Oberbauchschmerzen nach dem Essen, seit 2 Jahren 30 kg Gewichtsabnahme. Alkoholkonsum: bis 80 g/Tag.

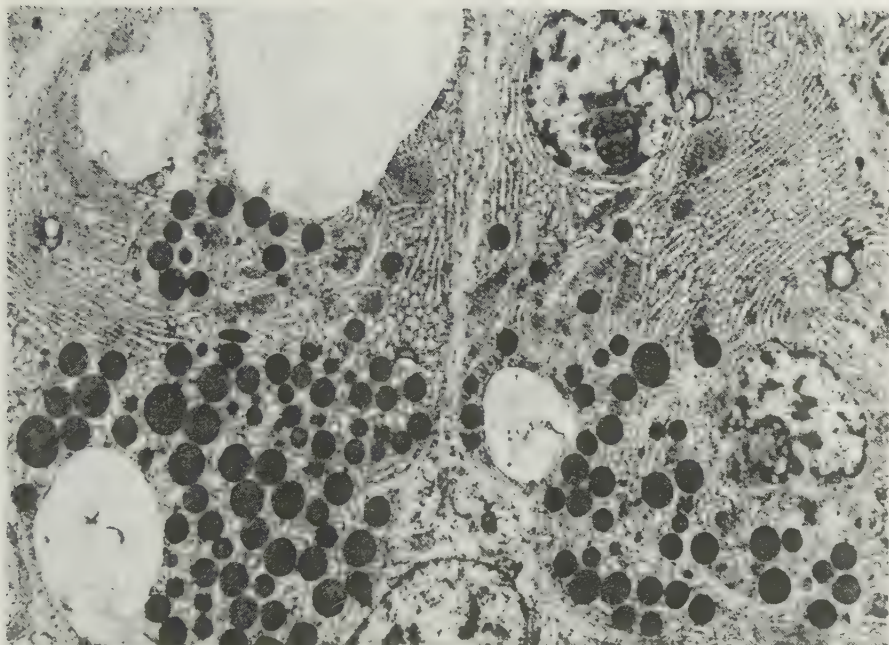


Abb. 17: Vacuolen im Cytoplasma der Acinusepithelien
(Vergr. 4500-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

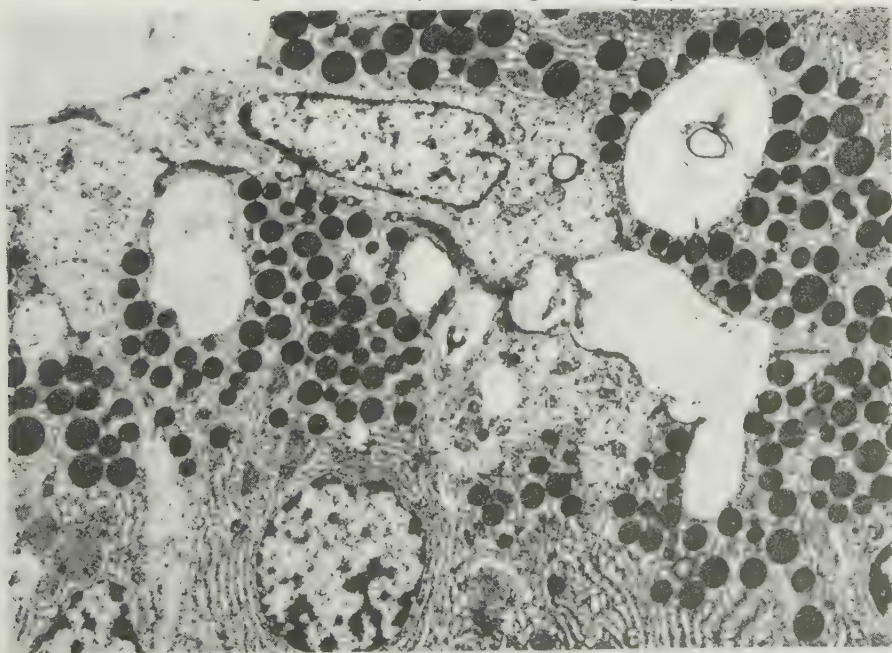


Abb. 18: Dilatierte Acinuslichtung ohne erkennbare Mikro-
villi, im Cytoplasma mehrere vacuolige Degenerationen
(Vergr. 4500-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Klinik:

Sonographisch wurde eine Pankreaskopfvergrößerung und ein Verdacht auf Lebermetastasen diagnostiziert. Deshalb klinische Verdachtsdiagnose: Pankreaskopf-Carcinom.

Therapie: Whipple'sche Operation.

Makroskopie und Mikroskopie:

Zwischen dem Duodenum, dem Gallengang und dem Pankreaskopf bestanden ausgedehnte pseudotumoröse Vernarbungen. Im angrenzenden Parenchym im Pankreaskopf geringgradige chronische tryptische Pankreatitis, am Übergang zum Corpus nur minimale interstitielle Vernarbung, keine Dilatation des Gangsystems, keine Verkalkungen und keine eingedickten Speichelmassen.

Elektronenmikroskopie:

Erhebliche Reduktion der Sekretgranula, nur vereinzelte herdförmige Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, reichlich intracytoplasmatische Verfettungen. Außerdem fanden sich herdförmig viele nekrobiotische Acinocyten (siehe Abb. 19 und 20).

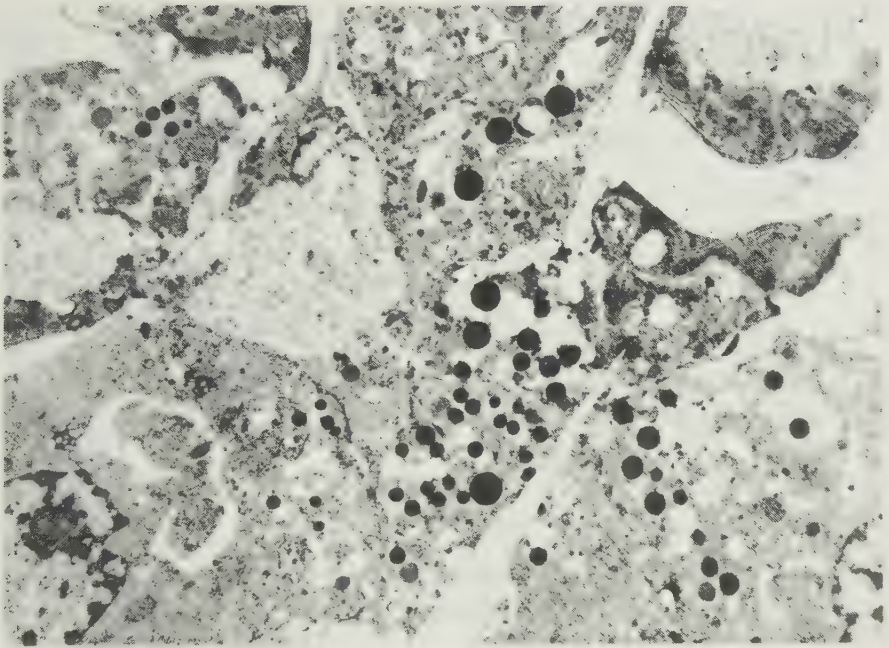


Abb. 19: Reduzierte Sekretgranula, viele in Zerfall begriffene, nekrobiotische Acinusepithelien (Vergr. 4100-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

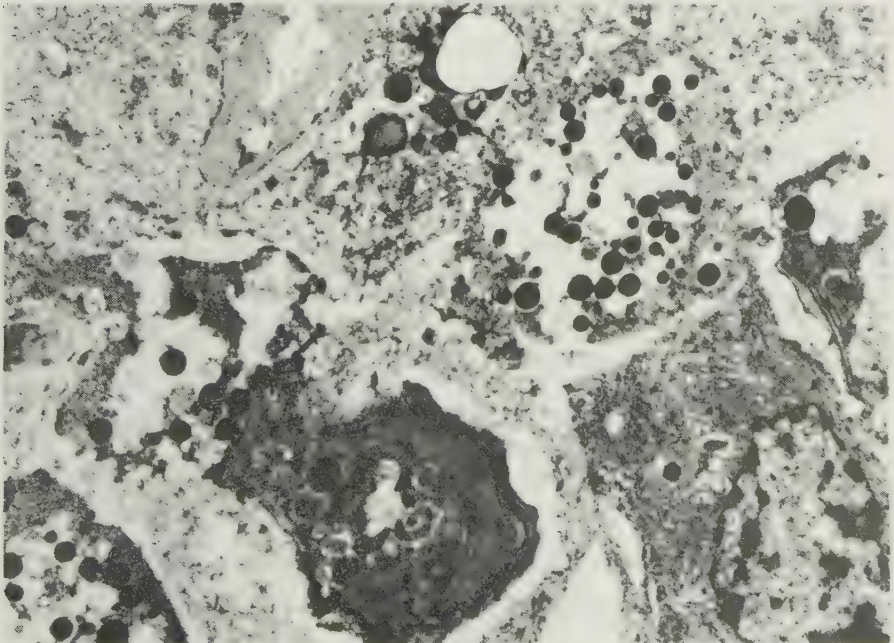


Abb. 20: Nekrose einzelner Acinusepithelien, herdförmige Verfettungen, Reduktion der Sekretgranula (Vergr. 5000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

5. Fall (EN 2419/76)

Anamnese:

Bei dem 55jährigen Patienten bestanden seit 15 Jahren rezidivierende Schübe einer chronischen Pankreatitis. Vor 5 Jahren wurde erstmals eine Cholecystolithiasis diagnostiziert.

Alkoholkonsum: 0 - 80 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP fand sich eine Stenose des Ductus choledochus im retropankreatischen Bereich. Der Ductus Wirsungianus war nur auf eine kurze Strecke darstellbar.

Therapie: Totale Pankreatektomie.

Makroskopie:

Bei der Pankreasgangdarstellung am Operationspräparat zeigte sich, daß der Ductus Santorini Hauptausführungsgang war und nicht mit dem zarten Ductus Wirsungianus, der einen 3,5 cm großen Bereich im Pankreaskopf draenierte, in Verbindung stand (embryonaler Gangtyp, sogenanntes Pankreas divisum). Der Ductus Santorini war 2 cm prae-papillär hochgradig stenosiert und praestenotisch auf 10 mm dilatiert, die Seitenäste waren erheblich cystisch ektatisch und verkürzt. Im Abflußgebiet des Ductus Santorini bestand makroskopisch eine fortgeschrittene Vernarbung des Drüsenparenchyms, während das Abflußgebiet des Ductus Wirsungianus gut erhalten war.

Mikroskopie:

Die Stenose des praepapillären Ductus Santorini war durch eine adenomatöse Hyperplasie der tubulären Gangdrüsen verursacht. Auch die Choledochus-Stenose war nicht Folge einer periductalen Vernarbung, sondern ebenfalls Folge einer adenomatösen Hyperplasie der tubulären Gangdrüsen. In der Bauchspeicheldrüse fand sich praestentisch eine hochgradige obstruktive chronische Pankreatitis mit nahezu völligem Ersatz des exkretorischen Parenchyms (siehe Abb. 21). Speichелеindickungen und Verkalkungen waren nur umschrieben an zwei Stellen in den Seitenästen minimal nachweisbar.

Elektronenmikroskopie:

Keine Reduktion der Sekretgranula, intakte Kerne und Mitochondrien, nur geringfügige vesiculäre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (siehe Abb. 22). Die Acinuslichtungen waren nur minimal dilatiert, die Mikrovilli nicht rarefiziert (siehe Abb. 23). Vereinzelt fanden sich mehrere elektronendichte, unscharf begrenzte Bezirke, die wie Sekretgranula imponierten, die jedoch nicht von einer Membran abgegrenzt waren, sondern einen unscharfen Hof aus körnigem Material aufwiesen (siehe Abb. 24).



Abb. 21: Hochgradige Dilatation des Pankreasgangs und der Seitenäste, nahezu totaler Ersatz des exkretorischen Parenchyms

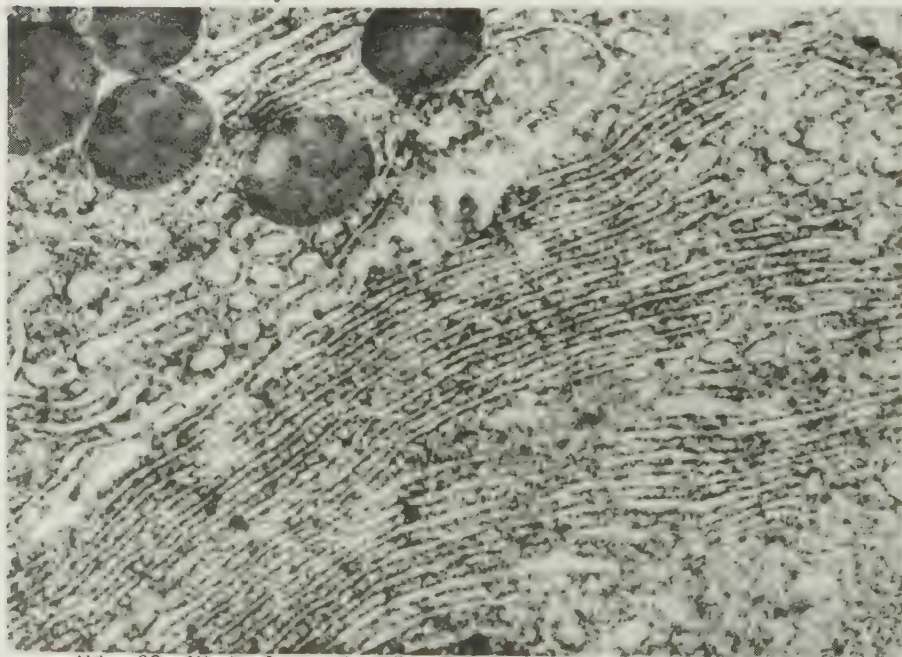


Abb. 22: Minimale vesiculäre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
(Vergr. 20 000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

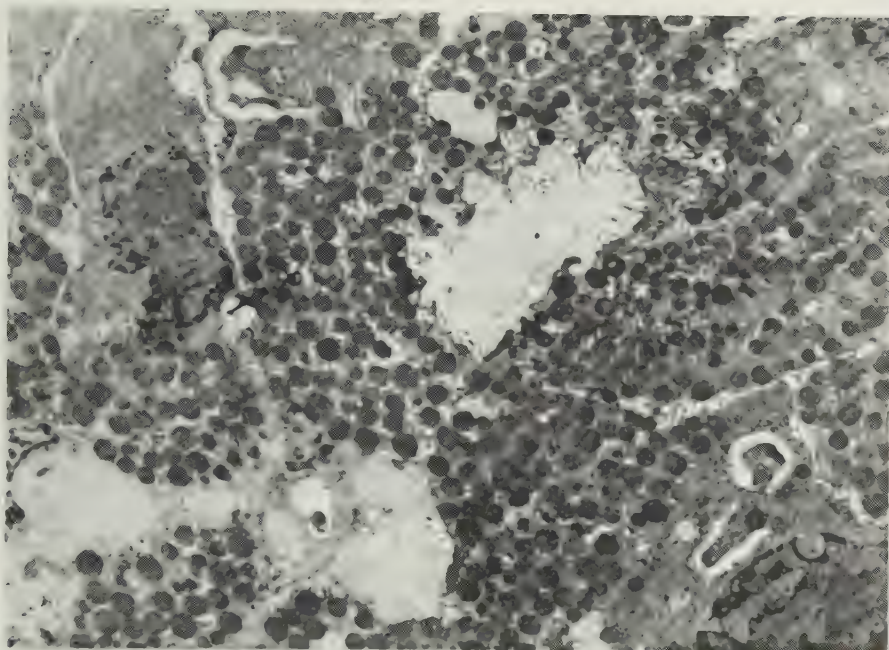


Abb. 23: Dicht gelagerte Sekretgranula, minimale Dilatation der Acinuslichtung
(Vergr. 3200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

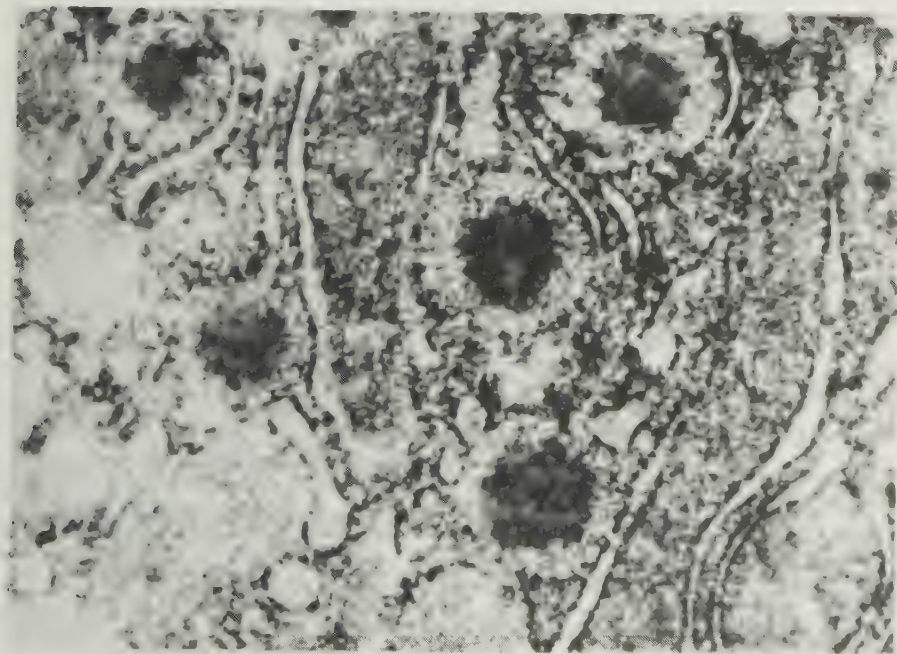


Abb. 24: Elektronendichte Granula mit unscharfer Abgrenzung ohne Membran
(Vergr. 29 000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

IV. Chronische calcifizierende Pankreatitis

1. Fall (EN 12435/75)

Anamnese:

Der 43jährige Patient litt seit 2 Jahren unter rezidivierenden gürtelförmigen Oberbauchschmerzen, insbesondere nach Alkoholgenuß und nach fetten Speisen. Seit einigen Monaten Gewichtsverlust von 10 kg.

Alkoholkonsum: mehr als 160 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP fand man zunächst im Pankreaskopf und im proximalen Corpus einen normalkalibrigen Ductus Wirsungianus mit geringgradigen Kaliberunregelmäßigkeiten, dann folgten cystische kirschgroße Aussackungen und Verkalkungen des Pankreasgangs. Da außerdem eine Milzvenenthrombose mit Fornixvarizen vorlag, wurde eine Linkresektion durchgeführt.

Makroskopie und Mikroskopie:

Hochgradige, segmentär betonte Corpus-Cauda-Pankreatitis mit multiplen Kalksteinen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen (siehe Abb. 25).

Elektronenmikroskopie:

Unterschiedlich große, teils nicht rarefizierte, teils herdförmig mäßig rarefizierte Sekretgranula. Unauffällige

Mitochondrien und Kerne, keine Autophagievacuolen und kein pathologisches Protein im Cytoplasma.

Endoplasmatisches Retikulum vorwiegend tubulär gering- bis mittelgradig dilatiert (siehe Abb. 26). Im Cytoplasma vereinzelte Verfettungen. Acinuslichtungen geringgradig erweitert und mit eingedicktem Sekret gefüllt (siehe Abb. 26).

2. Fall (EN 9470/75)

Anamnese:

Der 40jährige Patient hatte seit 1969 insgesamt 8 stationäre Aufenthalte wegen akuter Pankreatitis-Schübe hinter sich.

Alkoholkonsum: über 160 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP fanden sich einzelne Pankreaskopfverkalkungen, der Ductus Wirsungianus war geringgradig dilatiert, verjüngte sich im Schwanz und war schließlich hier verschlossen. Die Seitenäste waren verkürzt, dilatiert und stark geschlängelt.

Therapie: Subtotale Linksresektion.

Makroskopie und Mikroskopie:

Chronisch-calcifizierende Pankreatitis mit mittelgradiger

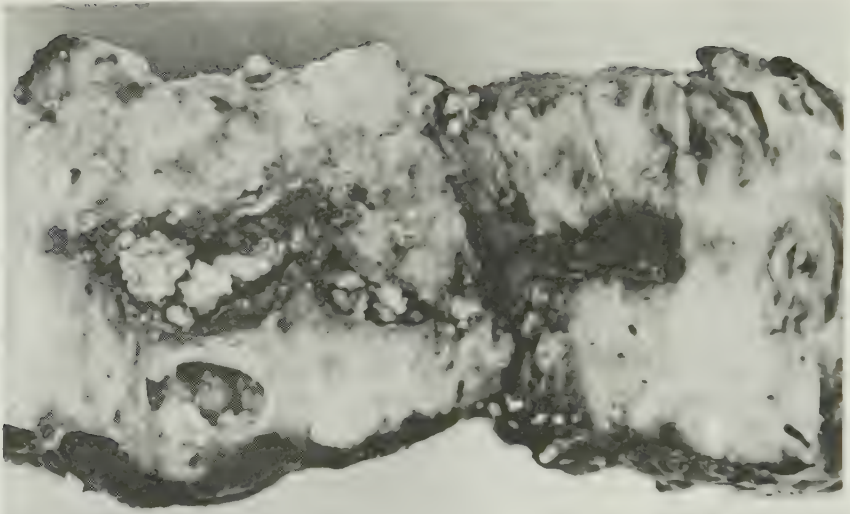


Abb. 25: Pankreas-Linksresektions-Präparat mit dilatiertem, mit Kalksteinen ausgefülltem Ductus Wirsungianus

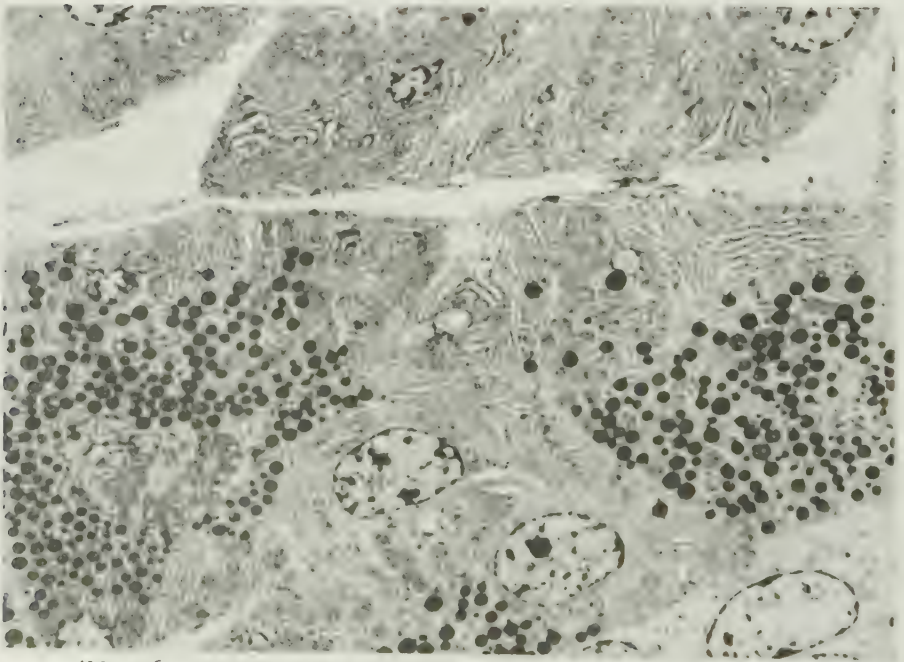


Abb. 26: Unterschiedlich große Sekretgranula, mäßige Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, geringgradige Verfettungen und eingedicktes Sekret in der Acinuslichtung (Vergr. 3100-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Vernarbung des Parenchyms und weiter Dilatation des Gangsystems. Im Pankreasschwanz fand sich ein kleiner obstruierender Kalkstein im Ductus Wirsungianus (siehe Abb. 27).

Elektronenmikroskopie:

Keine Reduktion der unterschiedlich großen Sekretgranula, jedoch ausgeprägte intracytoplasmatische Verfettung der Acinusepithelien (siehe Abb. 28). Acinuslichtungen nicht dilatiert, jedoch deutliche acinäre, teilweise schon kanaliculäre Dyschylie mit Verlust der Mikrovilli. Mitochondrien und Kerne unauffällig, keine Autophagievacuolen, kein pathologisches Protein. Endoplasmatisches Retikulum geringgradig basal tubulär dilatiert.

3. Fall (EN 11971/75)

Anamnese:

Bei dem 51jährigen Patienten war seit 1971 eine chronisch-rezidivierende Pankreatitis bekannt.

Alkoholkonsum: über 160g/Tag.

Klinik:

Schon 1973 wurden bei der ERCP hochgradige Pankreasgangveränderungen und bei der Sonographie eine 3 cm große Pankreaskopfcyste diagnostiziert. 1975 trat eine Duodenalstenose auf. Außerdem wurden Fornix- und Fundusvarizen bei Milzvenenverschluß gefunden.

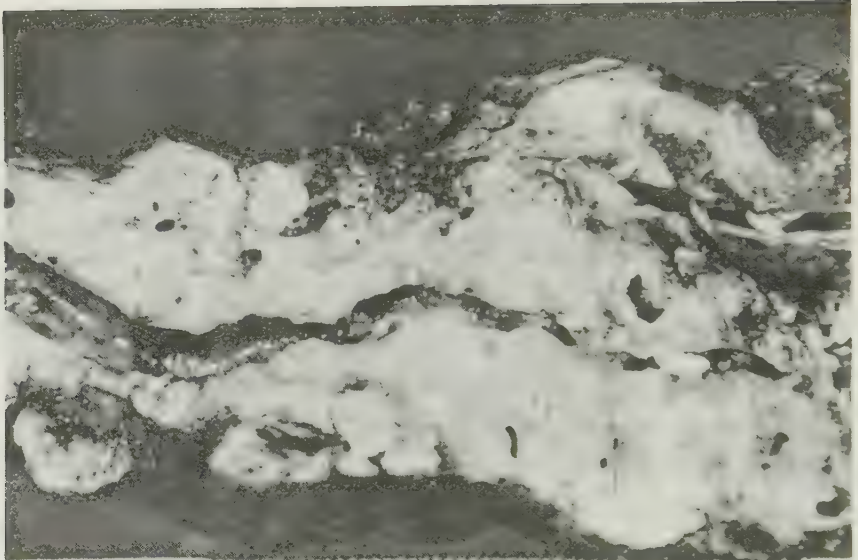


Abb. 27: Mittelgradige chronische Pankreatitis mit mäßiger Dilatation des Ductus Wirsungianus und umschriebener Kalkobstruktion

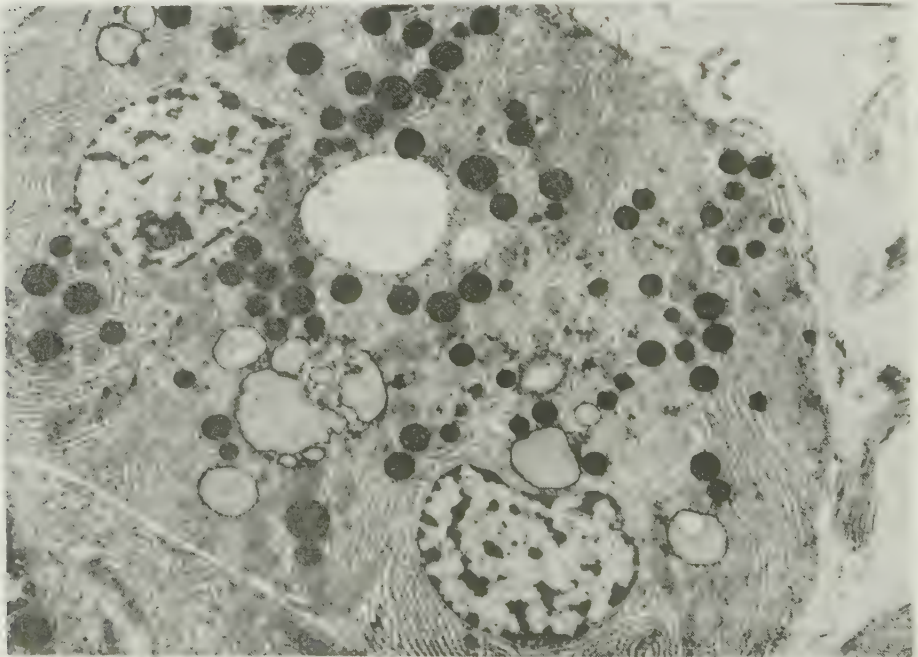


Abb. 28: Ausgeprägte intracytoplasmatische Verfettungen, geringgradige basale Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (Vergr. 4000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Therapie: Whipple'sche Operation.

Makroskopie und Mikroskopie:

Hochgradige chronische Pankreatitis mit mäßiger Calcifizierung und weitgehendem Schwund des exokrinen Parenchyms. In Nachbarschaft eines ektopen Pankreas waren innerhalb der Duodenalwandung drei kleine Duodenalwandcysten lokalisiert.

Elektronenmikroskopie:

Deutliche Reduktion der unterschiedlich großen Sekretgranula, viele Vorstufen, zum Teil leere Vacuolen. Unauffällige Kerne und Mitochondrien, keine Autophagievacuolen. Ausgeprägte tubuläre und sacculäre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und vereinzelte intracytoplasmatische Verfettungen (siehe Abb. 29).

4. Fall (EN 16299/75)

Anamnese:

Der 29jährige Patient litt seit 2 Jahren unter explosionsartig auftretenden krampfartigen Unterbauchschmerzen mit Diarrhoen und Obstipation. In den letzten Monaten war es zu einer Körpergewichtsabnahme von 82 auf 65 kg gekommen.

Alkoholkonsum: 80 - 160 g/Tag.

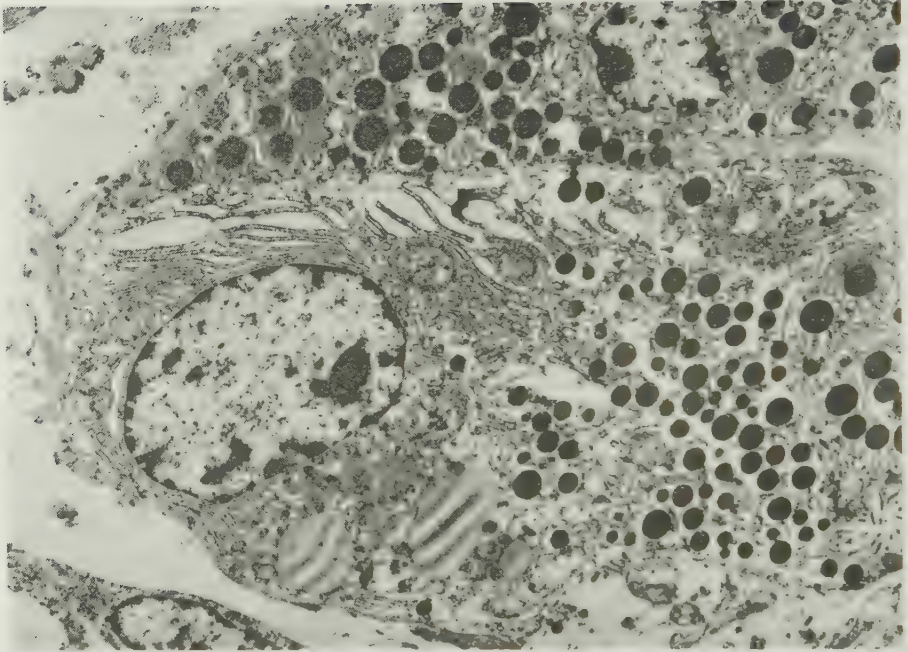


Abb. 29: Mäßige Reduktion der unterschiedlich großen Sekretgranula und Dilatation des endoplasmatischen Retikulum sowie mehrere intracytoplasmatische Verfettungen
(Vergr. 4500-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

Klinik:

Sonographisch diffuse Vergrößerung des Pankreas mit unregelmäßiger Struktur und Verdacht auf kleine bis zu 1 cm im Durchmesser große Cysten im Pankreaskopf und -Corpus sowie Verdacht auf große Pankreasschwanzcyste. In der Abdomen-Leeraufnahme fanden sich ausgeprägte feinkrümelige parenchymatöse Verkalkungen, vorwiegend im Pankreasschwanzbereich, eine ERCP wurde nicht durchgeführt.

Therapie: Subtotale Linksresektion.

Makroskopie und Mikroskopie:

Im Corpus zunächst glattwandiger Ductus Wirsungianus (Durchmesser 5 mm), umgebendes Parenchym mittelgradig vernarbt. Im Schwanzbereich starke Windungen und Kaliberunregelmäßigkeiten des Pankreashauptganges mit einzelnen krümeligen Verkalkungen und Kalkobstruktion multipler Seitenäste (siehe Abb. 30). Histologisch im Corpus nur mittelgradige, vorwiegend interstitielle Vernarbung, in der Cauda weit fortgeschrittene, fast metatryptische chronische Pankreatitis mit erheblicher Dilatation des Gangsystems, reichlich eingedickten Speichelmassen und multiplen Verkalkungen.

Elektronenmikroskopie:

Starke Reduktion der unterschiedlich großen Sekretgranula, viele Prosekretgranula. Kerne und Mitochondrien unauffällig, keine Autophagievacuolen, vereinzelte Fetttropfchen.

Endoplasmatisches Retikulum teils nur mäßig, teils stark tubulär erweitert (siehe Abb. 31 und 32).

Weiterer Verlauf:

1976 erneute Klinikaufnahme, da weiterhin starke Schmerzen bestanden. Bei der ERCP-Untersuchung normalkalibriger, unregelmäßig konfigurierter Ductus Wirsungianus und mäßige Verkalkungen. Im Januar 1977 bei der ERCP zahlreiche schollige Verkalkungen im Pankreaskopf und unmittelbar präpapillär ein Zehnpfennigstück-großer unregelmäßig begrenzter Bezirk. Im Januar 1978 erneute Klinikeinweisung wegen heftigster Oberbauchbeschwerden, große Zerfallshöhle im Pankreaskopf, Abfluß von Eiter aus der Papille, deshalb Indikation zur Restpankreatektomie.

Am Operationspräparat (EN 522/78) metatryptisches Stadium der chronischen Pankreatitis mit massiver Kalkobstruktion des Pankreasgangs präpapillär (siehe Abb. 33). Im Papillenbergereich fand sich eine im Durchmesser 3 mm große, unmittelbar an die Tunica adventitia angrenzende, in der Submucosa des Duodenum lokalisierte Duodenalwandcyste, die nur noch an einigen wenigen Stellen mit kubischem bis zylindrischem Epithel ausgekleidet war. Diese Cyste war von einer breiten Schicht einer chronisch-granulierenden, herdförmig auch akuten abszedierenden Entzündung umgeben, die auf die Tunica adventitia und Muscularis der Papilla Vateri übergegriffen hatte.

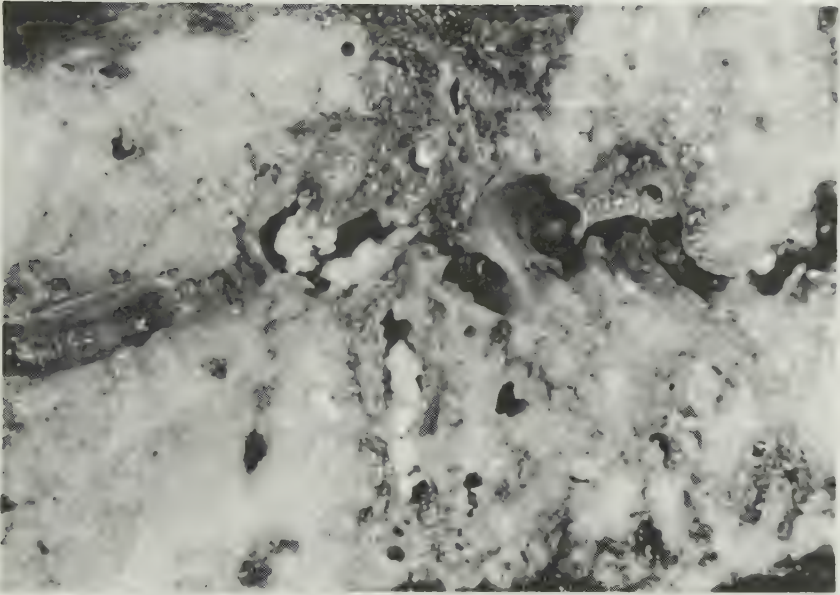


Abb. 30: Kaliberunregelmäßigkeiten und Verkalkungen des Ductus Wirsungianus und der Seitenäste im Pankreasschwanz.

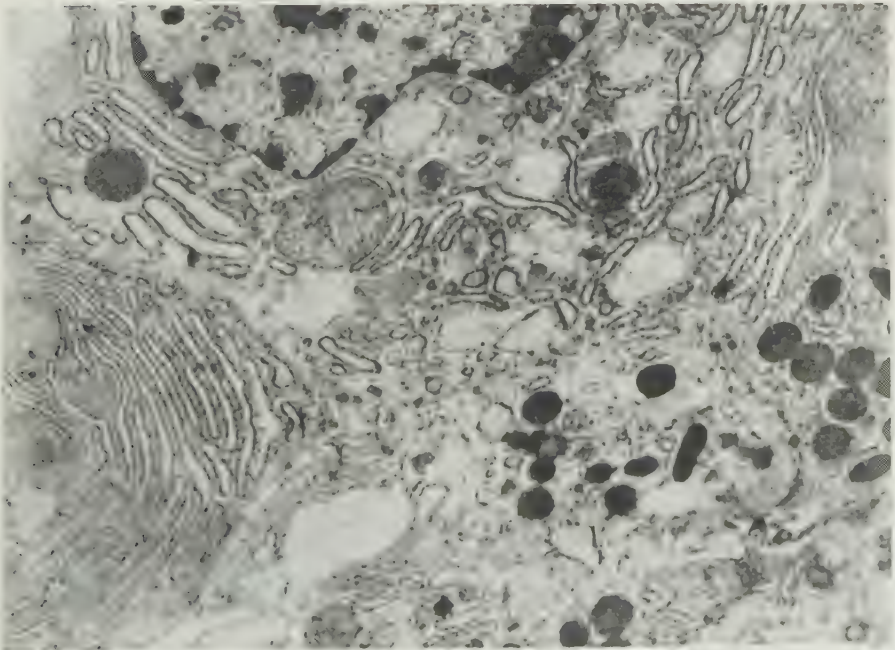


Abb. 31: Starke Reduktion der Sekretgranula, mäßige Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und vereinzelte intracytoplasmatische Anhäufung von mäßig elektronendichtem Material (Vergr. 4000-fach, Nachvergr. 2,4-fach)

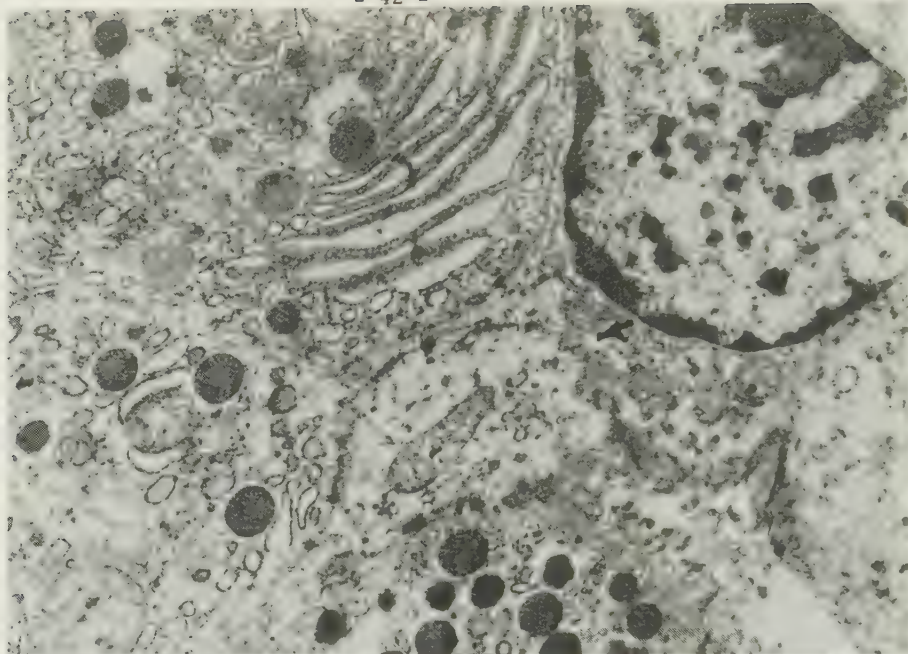


Abb. 32: Hochgradige Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, starke Reduktion der Sekretgranula
(Vergr. 8000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

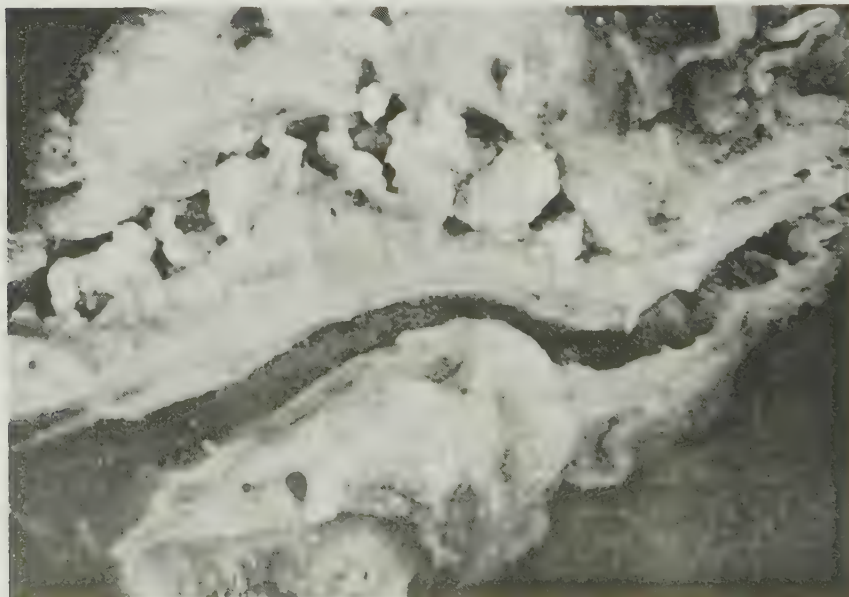


Abb. 33: Pankreaskopf mit hochgradiger Kalkobstruktion des präpapillären Ductus Wirsungianus und nahezu vollständigem narbigem Ersatz des Pankreasparenchyms

5. Fall (EN 1402/76 und 1594/76)

Anamnese:

Anamnestisch war bei dem 33jährigen Patienten seit 8 Jahren eine chronisch-rezidivierende Pankreatitis bekannt. 1974 wurde eine Cholecystektomie durchgeführt und wegen einer Stenosierung des Ductus choledochus eine Choledochoduodenostomie angelegt.

Alkoholkonsum: bis 80 g/Tag.

Klinik:

Der Patient litt unter therapieresistenten Schmerzen. Röntgenologisch fanden sich eine Duodenalstenose und ausgeprägte schollige Verkalkungen im Pankreaskopf. Sonographisch waren zusätzlich Cysten im Bereich des Pankreaskopfes nachweisbar.

Therapie: Totale Pankreatektomie.

Makroskopie und Mikroskopie:

Der gesamte Ductus Wirsungianus und auch die Seitenäste waren mit multiplen Kalkbröckeln ausgefüllt, das exokrine Parenchym nahezu total narbig ersetzt (siehe Abb. 34). Die Duodenalstenose wurde durch eine mehrfach gekammerte, 3 cm hohe und 2 cm tiefe, circular in der Duodenalwand gelegene Cyste 4 cm oberhalb der Papilla Vateri hervorgerufen.

Histologisch handelte es sich bei dieser Cyste um eine

echte, in der Muscularis propria und Submucosa lokalisierte Duodenalwandcyste. Die Untersuchung des Pankreas ergab eine ausgeprägte chronisch-calcifizierende Pankreatitis mit fast totalem Ersatz des exkretorischen Parenchyms.

Elektronenmikroskopie:

Sekretgranula teils nicht reduziert, teils geringgradig reduziert, viele Proenzym-Granula (siehe Abb. 35 und 36). An den Kernen und Mitochondrien kein pathologischer Befund, im Cytoplasma der Acinozyten teils vereinzelt, teils reichlich Fett-Tröpfchen (siehe Abb. 37). Endoplasmatisches Retikulum herdförmig tubulär und sacculär dilatiert (siehe Abb. 38). Im Cytoplasma fand sich reichlich graues elektronendichtes Material, was als pathologisches Protein angesehen wurde (siehe Abb. 36). Die Acinuslichtungen waren teils normal weit, teils mäßig dilatiert, zeigten herdförmig einen Mikrovilli-Verlust und eine Obstruktion mit eingedicktem Protein (siehe Abb. 39).

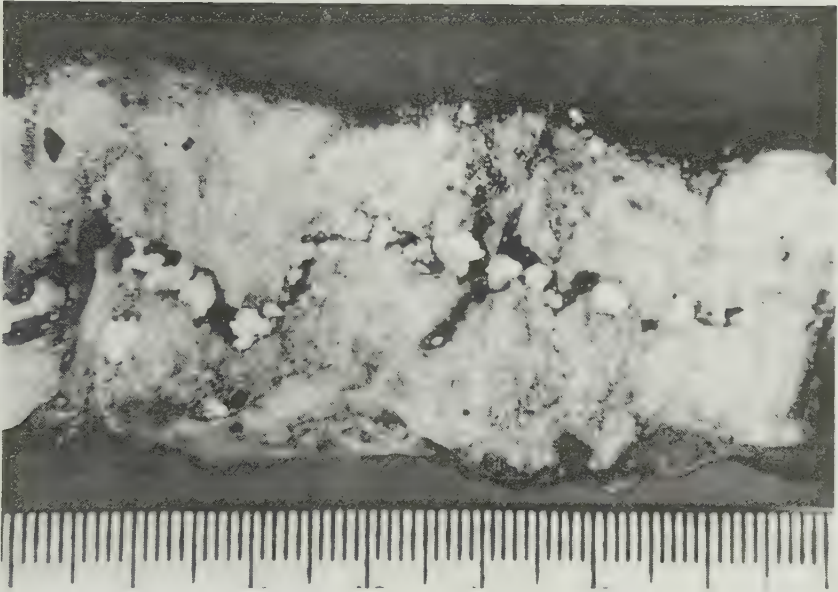


Abb. 34: Obstruktion des Ductus Wirsungianus und der Seitenäste mit multiplen Kalkbröckeln, nahezu totaler narbiger Ersatz des Parenchyms

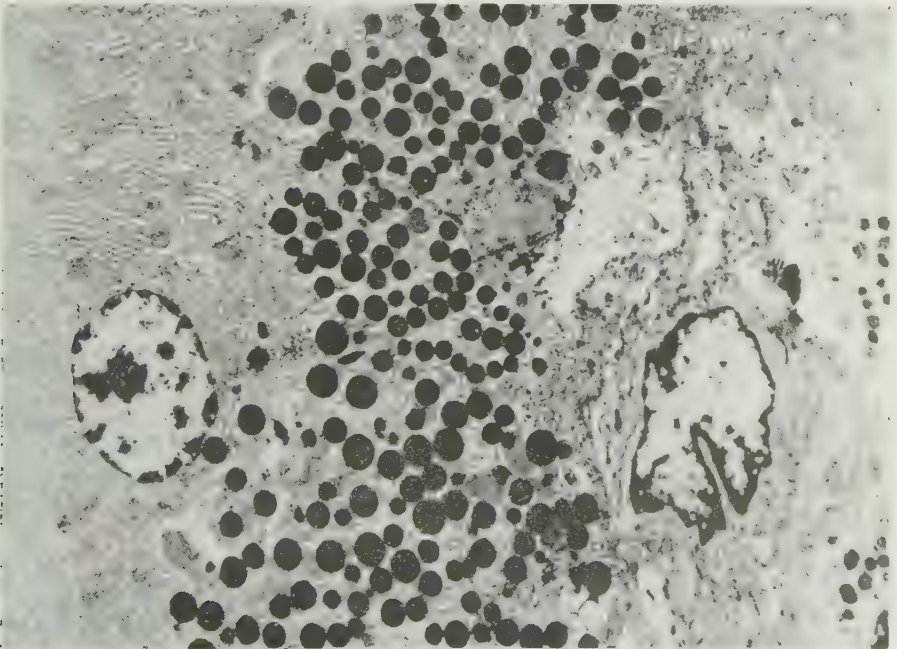


Abb. 35: Keine Reduktion der Sekretgranula, Einstieg des Protein in der Acinuslichtung
(Vergr. 3000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

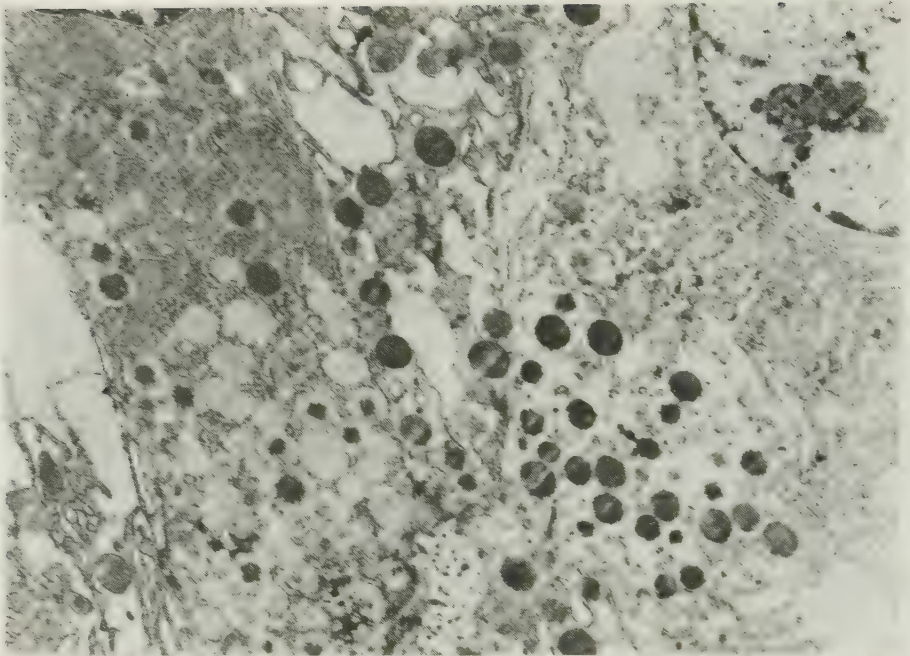


Abb. 36: Reduzierte Sekretgranula mit vielen Proenzym-Granula, pathologisches Protein im endoplasmatischen Retikulum (Vergr. 5800-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

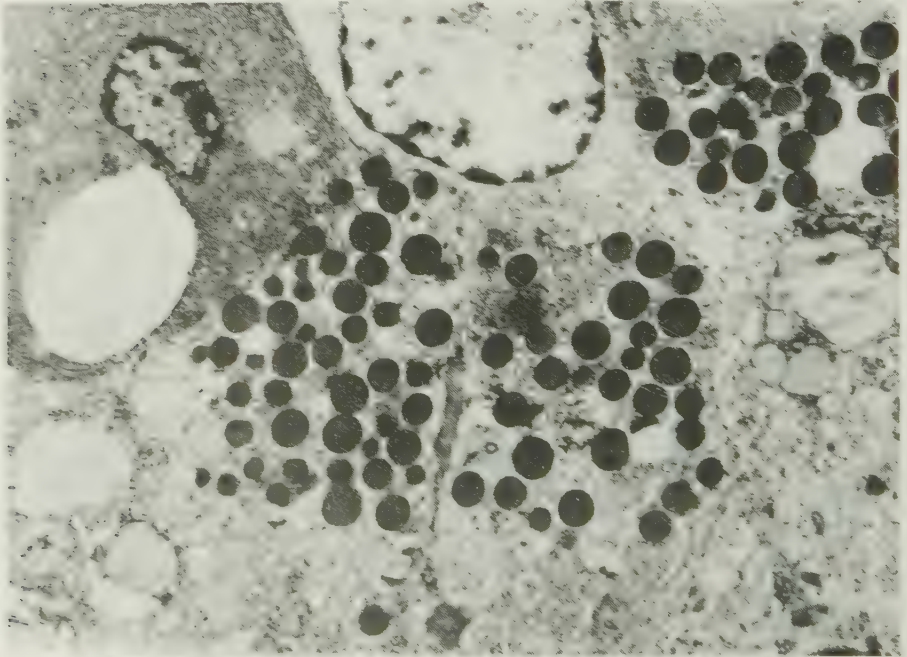


Abb. 37: Einzelne intracytoplasmatische Verfettungen und Vacuolen (Vergr. 4000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

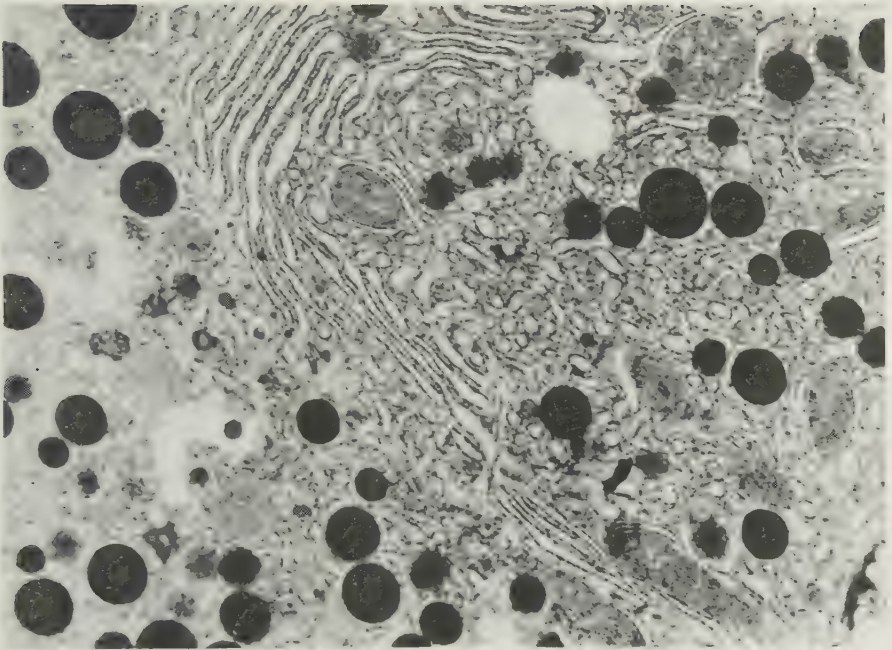


Abb. 38: Herdförmige tubuläre und sacculäre Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (Vergr. 7000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

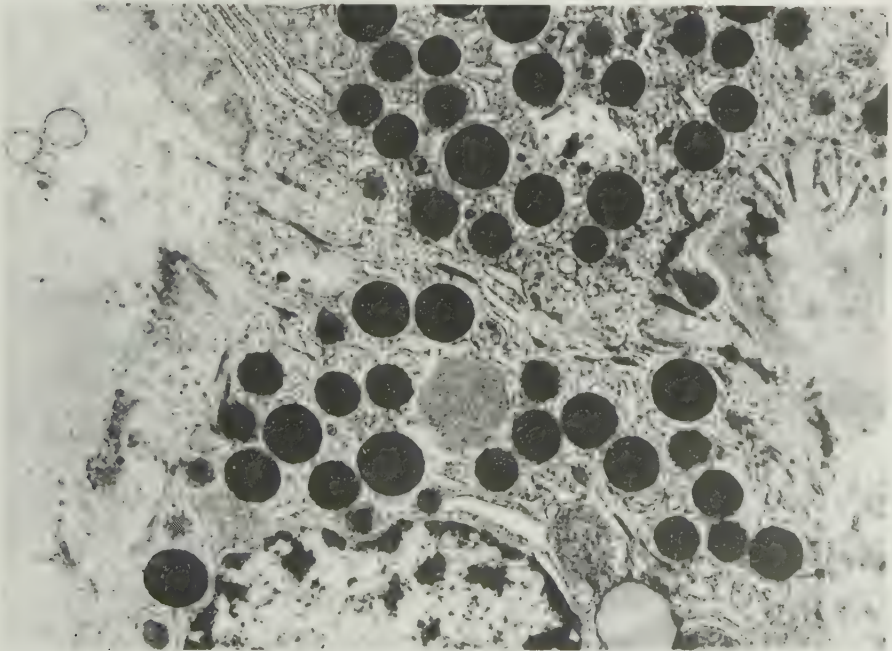


Abb. 39: Acinuslichtung mit Reduktion der Mikrovilli und Dyschylie (Vergr. 7200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

6. Fall (EN 1703/76)

Anamnese:

Bei dem 32jährigen Patienten bestanden seit 1973 rezidivierende krampfartige Oberbauchschmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken.

Alkoholkonsum: 80 - 160 g/Tag.

Klinik:

Bei der ERCP und Sonographie wurde eine ausgeprägte chronische Pankreatitis mit Pankreasschwanzcyste im Jahr 1975 diagnostiziert. Deshalb wurde eine subtotale Linksresektion durchgeführt.

Bei der Nachuntersuchung im Jahre 1976 fand sich zusätzlich eine Röhrenstenose des Ductus choledochus und eine erhebliche Progredienz der Pankreasgangveränderungen im Restpankreas. Die Beschwerden hatten weiterhin zugenommen.

Therapie: Rest-Pankreatektomie.

Makroskopie und Mikroskopie:

Chronische metatryptische Pankreatitis mit geringgradiger Verkalkung im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen. Röhrenstenose des Ductus choledochus sowie Duodenalwandvernarbung und mäßige Duodenalstenose.

Elektronenmikroskopie:

Sekretgranula in einzelnen Zellen sehr gut erhalten und nicht reduziert, in anderen reichlich Proenzym-Granula

und Reduktion der ausgereiften Sekretgranula (siehe Abb. 40). Endoplasmatisches Retikulum mäßig herdförmig tubulär und sacculär dilatiert (siehe Abb. 41). An Kernen und Mitochondrien kein pathologischer Befund, keine Autophagievacuolen, ganz vereinzelt Fett-Tröpfchen im Cytoplasma. In mehreren Acinozyten war abnormes Protein nachweisbar (siehe Abb. 42). Als besonderer Befund fand sich eine grob-sacculäre Erweiterung des endoplasmatischen Retikulum im Bereich der Golgi-Region mit Einbuchtung des Kerns und mit Membranstrukturen innerhalb dieser Erweiterung (siehe Abb. 43).

7. Fall (EN 7342/76)

Anamnese:

Der 42jährige Patient litt seit 1962 unter einer rezidivierenden Pankreatitis. 1968 war wegen eines akuten hämorrhagischen Pankreatitis-Schubes eine Probepancreotomie vorausgegangen.

Alkoholkonsum: 80 - 160 g/Tag.

Klinik:

1975 wurde eine ausgeprägte calcifizierende Pankreatitis im Kopfbereich mit geringgradiger Röhrenstenose des

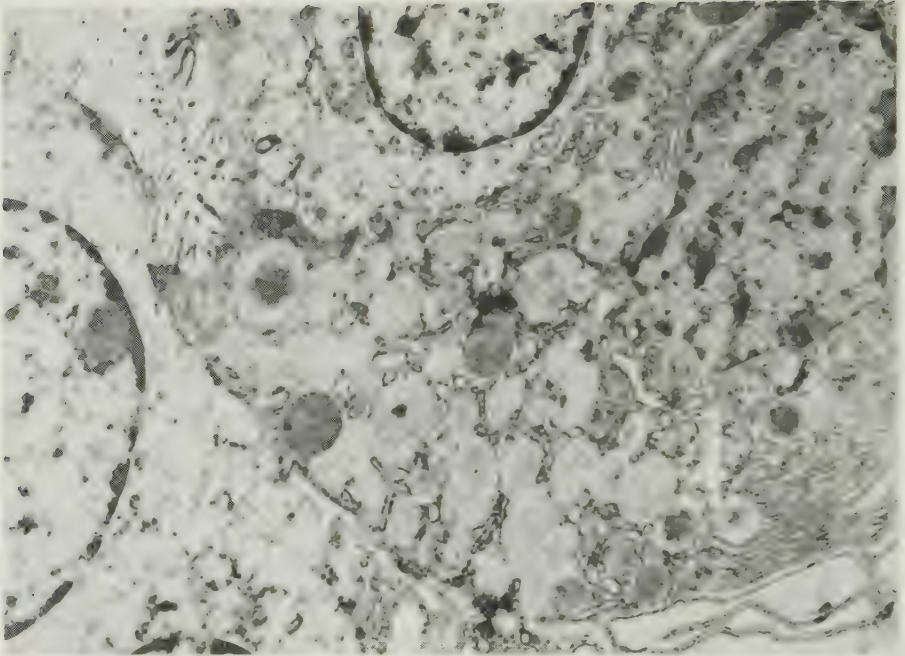


Abb. 40: Enzymbildungsstörung mit reichlich Proenzym-Granula
(Vergr. 6100-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

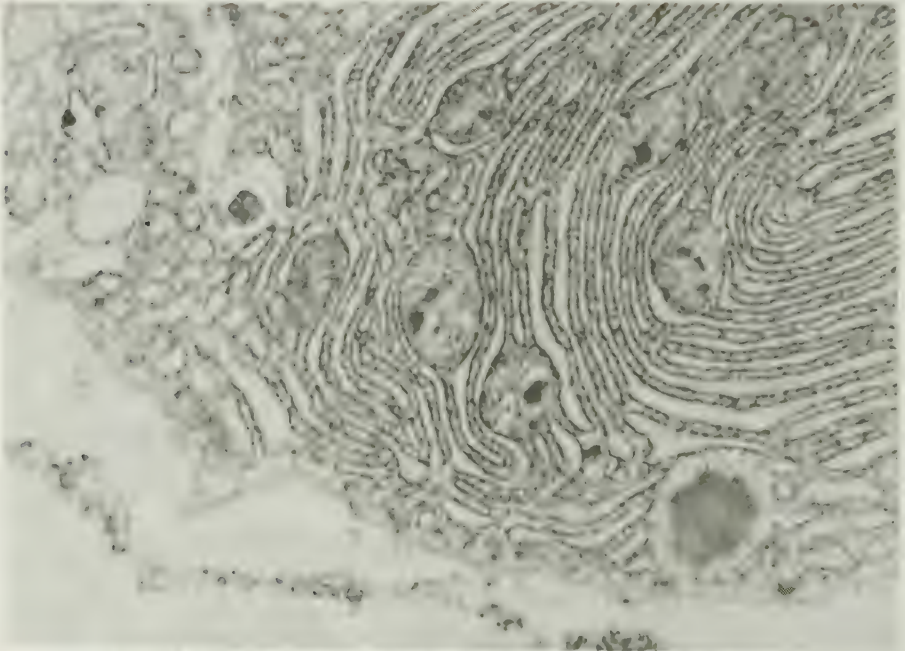


Abb. 41: Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
(Vergr. 10 000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

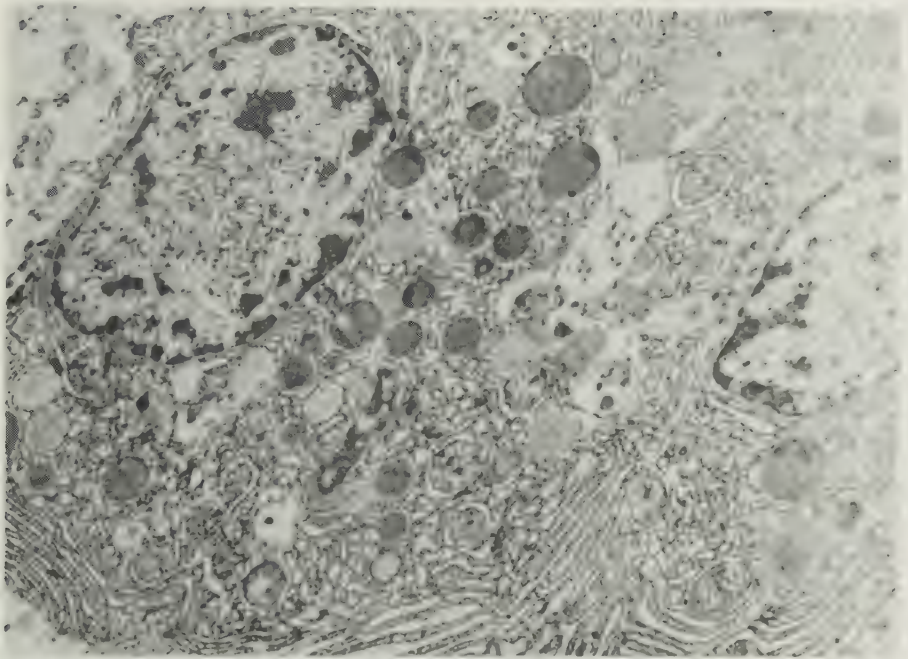


Abb. 42: Reichlich abnormes Protein in den Acinozyten
(Vergr. 4700-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

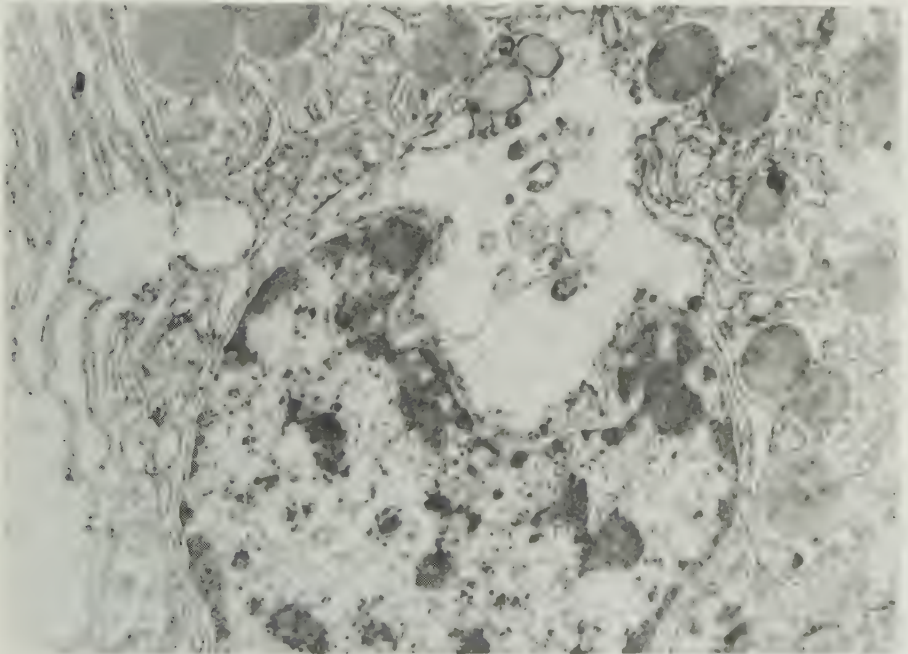


Abb. 43: Erweiterung des endoplasmatischen Retikulum mit Ein-
buchtung des Kerns und Membranstrukturen innerhalb
der Erweiterung (Vergr. 7500-fach, Nachvergr. 2,4-fach)

Ductus choledochus und mit Corpus-Pseudocyste diagnostiziert. Deshalb wurde eine subtotale Links-Resektion durchgeführt. Bei der Nachuntersuchung im Jahre 1976 bestanden trotz erheblicher Einschränkung des Alkoholkonsums weiterhin starke Schmerzen.

Therapie: Rest-Pankreatektomie.

Makroskopie und Mikroskopie:

Präpapilläre Obstruktion des Ductus Wirsungianus durch mehrere bis erbsgroße Kalksteine, prästenotische Dilatation des Gangsystems und histologisch ausgeprägte chronisch-calcifizierende Pankreatitis mit mäßiger Röhrenstenose des Ductus Wirsungianus.

Elektronenmikroskopie:

Keine Reduktion der Sekretgranula (siehe Abb. 44). Endoplasmatisches Retikulum herdförmig sacculär und tubulär erweitert (siehe Abb. 45) mit einzelnen Eiweißpräzipitaten in den erweiterten Abschnitten (siehe Abb. 46). In einer der Acinuslichtungen, die nur zum Teil erweitert waren, fanden sich lysosomale Strukturen.

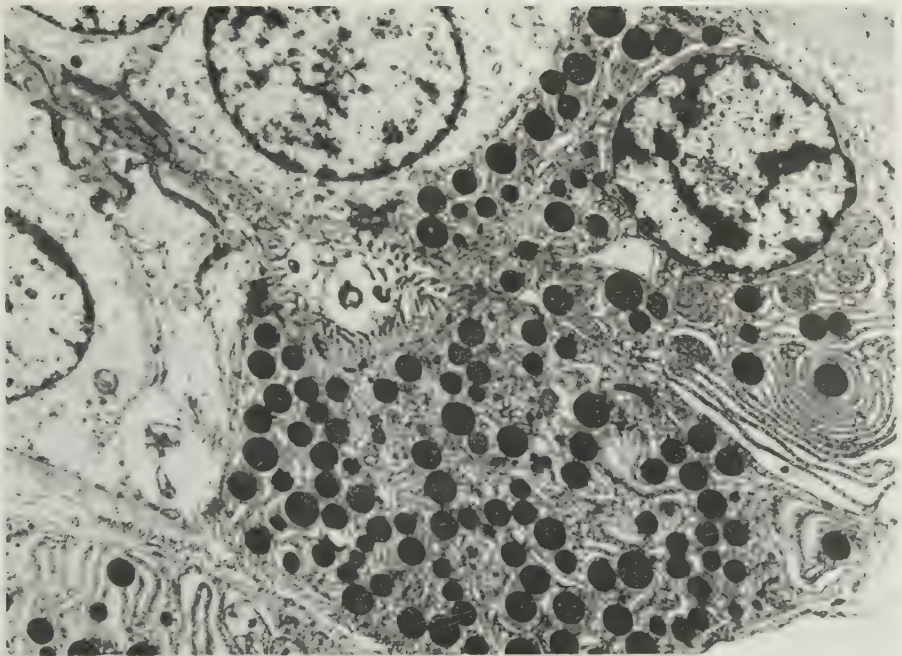


Abb. 44: Keine Reduktion der Sekretgranula, in der Acinuslichtung lysosomale Strukturen
(Vergr. 4200-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

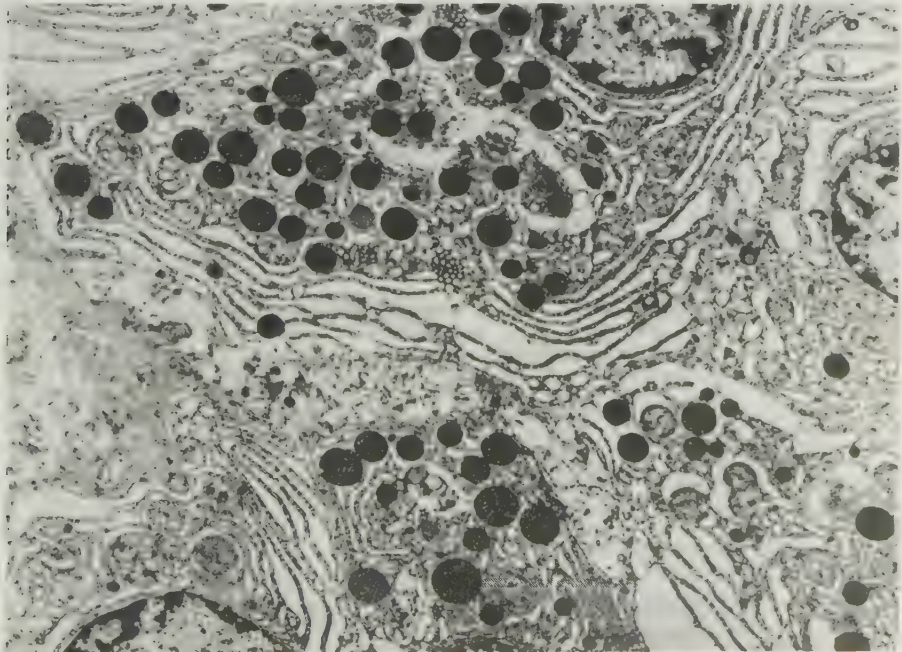


Abb. 45: Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
(Vergr. 4000-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

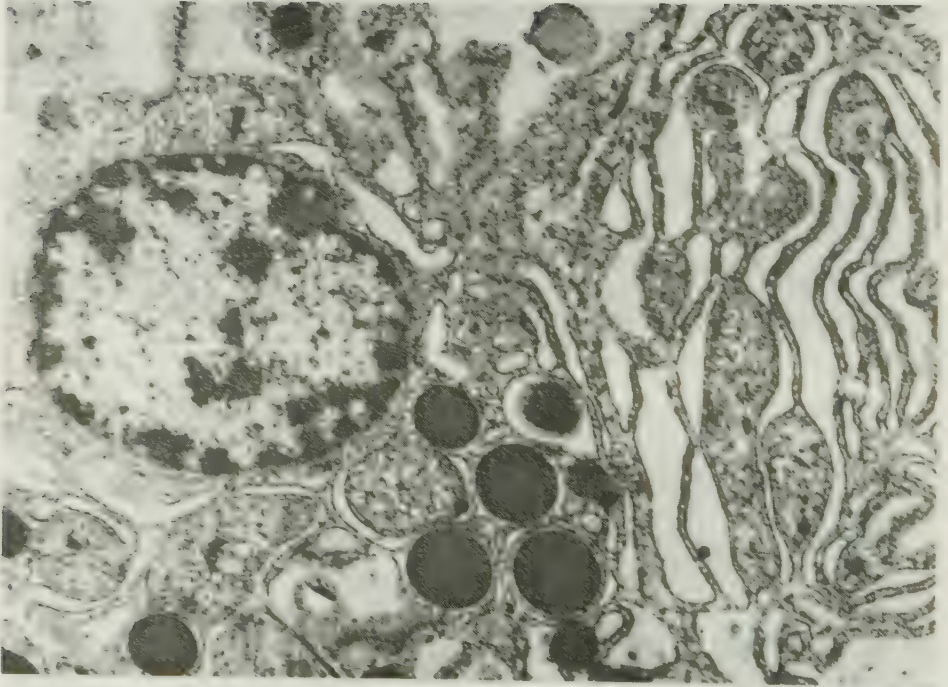


Abb. 46: Perimembranöse Cysternen mit homogenen grauen
Präzipitaten angefüllt
(Vergr. 8100-fach, Nachvergrößerung 2,4-fach)

V. Begleit-Pankreatitis bei Papillen-Carcinom

(EN 716/76)

Anamnese:

Der 54jährige Patient litt seit einem halben Jahr unter rezidivierenden, rechtsseitig betonten Oberbauchschmerzen und subikterischen Schüben.

Alkoholkonsum: 0 - 80 g/Tag.

Klinik:

Bei der Duodenoskopie fand sich ein polypöser Tumor der Papilla Vateri, die Untersuchung der Schlingenbiopsie erbrachte histologisch die Diagnose "villöses Adenom der Papilla Vateri, border-line-lesion" (Prof. Dr. Elster, Bayreuth).

Therapie: Whipple'sche Operation.

Makroskopie und Mikroskopie:

Die Untersuchung des Operationspräparates ergab ein gut differenziertes Adeno-Carcinom der Papilla Vateri mit hochgradiger Stenose des Ductus choledochus und nur geringgradiger Lichtungseinengung des Ductus Wirsungianus. Der Bauchspeichel konnte außerdem über ein intaktes "Überlaufventil" über den Ductus Santorini und die kleine Papille in das Duodenum ablaufen, so daß das Gangsystem nicht dilatiert war und keine obstruktive Pankreatitis vorlag.

Elektronenmikroskopie:

In den Acinusepithelien keine Reduktion der Sekretgranula, unauffällige Mitochondrien und Kerne, keine Autophagievacuolen. Auch die Acinuslichtungen waren nicht dilatiert, es fanden sich aber doch schon vesiculäre Erweiterungen des endoplasmatischen Retikulum, vereinzelt auch Fetttropfchen und mehrere große Autophagie-Vacuolen.



B. Zusammenhänge zwischen einzelnen histologischen
Merkmalen und Beziehungen zwischen Alkoholkonsum
und histologischem Befund

I. Alkoholkonsum und histologische Kriterien

1. Alkoholkonsum und Typ der chronischen Pankreatitis

Von den 18 Patienten, deren Operationspräparate wir untersucht haben, konsumierten 15 mehr als 80 g Alkohol pro Tag. Die Aufgliederung der verschiedenen histologischen Typen der chronischen Pankreatitis in Abhängigkeit von der Höhe des täglichen Alkoholkonsums ergibt keinen statistisch faßbaren Zusammenhang. Selbst bei den Patienten mit sehr starkem Alkoholabusus finden sich nicht-calcifizierende Pankreatitiden (siehe Tab. 1).

2. Alkoholkonsum und Grad der Parenchymvernarbung

Auch zwischen dem Grad des narbigen Ersatzes des exokrinen Parenchyms und der Höhe des Alkoholkonsums besteht in unserem Kollektiv kein Zusammenhang (siehe Tab. 2). Die Dauer des Alkoholkonsums und die Dauer der Schmerzanamnese wurden allerdings nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Alkoholkonsum und Typ der chronischen Pankreatitis

Chronische Pankreatitis

Alkoholkonsum pro Tag	mit tryptischer Nekrose bzw. pseudocyste (n = 5)	fibrosierende ohne Trypsin und Kalk (n = 5)	calcifizierende (n = 7)	Papillen-Ca. (n = 1)
0 - 30 g (n = 3)	1	1	-	1
80 - 160 g (n = 8)	1	4	3	-
mehr als 160 g (n = 7)	3	-	4	-

Tabelle 2: Alkoholkonsum und Grad der Parenchymvernarbung

Alkoholkonsum pro Tag	Papillen-Carcinom ohne Vernarbung	Chronische Pankreatitis		
		Grad I	Grad II	Grad III
0 - 80 g (n = 3)	1	-	1	1
80 - 160 g (n = 8)	-	2	1	5
mehr als 160 g (n = 7)	-	3	2	2

3. Alkoholkonsum und Grad der Verkalkung

Auch zwischen der Existenz und dem Grad der Verkalkungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen und der Höhe des Alkoholkonsums ließ sich kein Zusammenhang sichern (siehe Tab. 3). Auffällig ist lediglich, daß in der Gruppe der Patienten mit sehr starkem Alkoholabusus mehr hochgradige Verkalkungen nachweisbar sind, als in der Gruppe mit einem mittelgradigen Alkoholkonsum. Für eine statistische Aussage ist unser Kollektiv jedoch zu klein.

Tabelle 3: Alkoholkonsum und Grad der Verkalkung im Ductus Wirsungianus
und in den Seitenästen (Zahlen in Klammern)

Alkoholkonsum pro Tag	keine Verkalkung	Verkalkung		
		Grad I	Grad II	Grad III
0 - 80 g (n = 3)	3 (3)	- (-)	- (-)	- (-)
80 - 160 g (n = 8)	6 (5)	- (1)	1 (1)	1 (1)
mehr als 160 g (n = 7)	3 (2)	- (3)	1 (-)	3 (2)

II. Zusammenhänge zwischen einzelnen histologischen Kriterien

1. Chronische Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen bzw. Pseudocysten

Beurteilt wurden die pathologischen Befunde am Ductus Wirsungianus, den Seitenästen und im Parenchym. Für alle 5 Fälle dieser Gruppe gilt, daß die Vernarbung nur geringgradig ist und daß der Ductus Wirsungianus nicht dilatiert ist und keine Sekreteindickungen oder Verkalkungen aufweist. Auch in den Seitenästen ist nur einmal eine geringgradige Verkalkung und zweimal eine geringgradige Sekreteindickung zu finden. In 3 Fällen fanden sich frische mittel- bis hochgradige tryptische Nekrosen und in 4 Fällen war eine postpankreatitische Pseudocyste nachweisbar (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Zusammenfassung der histologischen Kriterien der Gruppe mit chronischer Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen bzw. Pseudocysten (n = 5)

	Ductus Wirsungianus			Seitenäste			Parenchym				
	Dilatation	Sekret-ein-dickung	Kalk	Dilatation	Sekret-ein-dickung	Kalk	pseudo-kapsel	Fibrose Sklerose	Vernar-bung	Trypt. Nekrose	pseudo-cyste
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
1. Fall 13658/75	+	+	+	+	Grad I	+	Grad I	interlobulär	Grad I-II	+	Corpus Cauda
2. Fall 9548/75	+	+	+	+	+	+	Grad I	interlobulär	Grad I	Grad II	+
3. Fall 11759/75	+	+	+	+	Grad I	Grad I	Grad I	interlobulär	Grad I	Grad III	Schweif
4. Fall 11839/75	+	+	+	+	+	+	Grad I	interlobulär	Grad I	Grad II	+
5. Fall 789/76	+	+	+	+	+	+	Grad I	interlobulär (Kopf)	Grad I	+	Ca-put

2. Chronisch-fibrosierende Pankreatitis ohne Trypsis und Kalk

In dieser Gruppe sind definitionsgemäß keine Verkalkungen, keine tryptischen Nekrosen und keine Pseudocysten nachweisbar. Das Gangsystem ist in der Regel nicht oder nur geringgradig (mit einer Ausnahme) dilatiert. Nur in einem Fall finden sich hochgradige Sekreteindickungen in den Seitenästen. Die Vernarbung des exokrinen Parenchyms ist in dieser Gruppe deutlich stärker ausgeprägt als in der 1. Gruppe. In einem Fall besteht nur eine geringgradige Fibrose, in einem Fall ist der Grad des Parenchytersatzes mittelgradig und bei 3 Patienten nahezu total (siehe Tab. 5).

3. Chronisch-calcifizierende Pankreatitis

In der Gruppe der chronisch-calcifizierenden Pankreatitis ist der Grad des narbigen Ersatzes des exokrinen Parenchyms in der Regel hochgradig, das Gangsystem ist dilatiert, zumeist sind die Verkalkungen sowohl im Ductus Wirsungianus als auch in den Seitenästen nachweisbar (siehe Tab. 6).

Tabelle 5: Histologische Befunde in der Gruppe der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis ohne Trypsis und Kalk (n = 5)

3

	Ductus Wirsungianus			Seitenäste			Parenchym				
	Dilatation	Sekret-ein-dickung	Kalk	Dilatation	Sekret-ein-dickung	Kalk	Pseudo-kapsel	Fibrose Sklerose	Vernar-bung	Trypt. Nekrose	Pseudo-cyste
	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein	ja nein
1. Fall 11652/75	+	+	+	+	+	+	Grad I	inter-lobu-lär	Grad I	+	+
2. Fall 13503/75	+	+	+	Grad I	Grad III	+	Grad III	inter-intra-lobu-lär	Grad III	+	+
3. Fall 14445/75	+	+	+	+	+	+	Grad III	inter-intra-lobu-lär	Grad III	+	+
4. Fall 15886/75	+	+	+	+	+	+	Grad II Kopf	inter-lobu-lär Kopf	Grad II Kopf	+	+
5. Fall 2419/76	D. San-torini + Grad III	+	+	Seiten-äste Santorini Grad III	+	+	Grad III	inter-intra-lobu-lär	Grad III	+	+

Tabelle 6: Histologische Befunde in der Gruppe der chronisch-calcifizierenden Pankreatitis (n = 7)

	Ductus Wirsungianus				Seitenäste				Parenchym				Pseudo- cyste
	Dilata- tion	Sekret- ein- dickung	Kalk	Dilata- tion	Sekret- ein- dickung	Kalk	pseudo- kapsel	Fibrose Sklerose	Vernar- bung	Trypt. Nekrose			
ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
1. Fall 12435/75	Grad III		+	Grad III		Grad II	Grad III	+	Grad III	Grad I	inter- intra- lobu- lär	Grad II	+
2. Fall 9470/75	Grad III		+	Grad II		Grad III	Grad I	+	Grad I	Grad II	inter- intra- lobu- lär	Grad I-III (Cau- da)	+
3. Fall 11971/75	Grad I		+	Grad III		Grad I	Grad I	Grad I	Grad III	Grad III	inter- intra- lobu- lär	Grad III	+
4. Fall 16299/75	+	+	+	Grad II		+	Grad II	+	Grad II	+		Grad III	+
5. Fall 1402/76 1594/76	Grad II		+	Grad III		Grad II	Grad III	+	Grad III	Grad III	inter- intra- lobu- lär	Grad III	+
6. Fall 1703/76	Grad II		+			Grad II	Grad I	+	Grad I	Grad III	inter- intra- lobu- lär	Grad III	+
7. Fall 7342/76	Grad III		+	Grad III		Grad III	Grad III	+	Grad III	Grad III	inter- intra- lobu- lär	Grad III	+

4. Grad der Vernarbung in Abhängigkeit vom Grad der Verkalkung

Vergleicht man den Grad der Vernarbung des exokrinen Pankreasparenchyms mit dem Grad der Verkalkung im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen, so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang: Mit zunehmendem Grad der chronischen Pankreatitis nimmt die Häufigkeit der Verkalkungen im Gangsystem zu (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Beziehungen zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und dem Grad der Verkalkungen im Gangsystem (in Klammern die Daten für die Verkalkungen in den Seitenästen)

Verkalkungsgrad Ductus Wirsungianus (Seitenäste)	Vernarbungsgrad			
	0 (n = 1)	I (n = 5)	II (n = 4)	III (n = 8)
0 n = 12 (n = 10)	1 (1)	5 (4)	2 (2)	4 (3)
I n = 0 (n = 4)	- (-)	- (1)	- (1)	- (2)
II n = 2 (n = 1)	- (-)	- (-)	1 (-)	1 (1)
III n = 4 (n = 3)	- (-)	- (-)	1 (1)	3 (2)

C. Analyse der elektronenmikroskopischen Befunde in
Abhängigkeit vom Alkoholkonsum und von histologi-
schen Merkmalen

Die elektronenmikroskopischen Befunde bei den verschiedenen histologischen Typen der chronischen Pankreatitis sind in Tabelle 8 zahlenmäßig zusammengefaßt. Eine Dilatation des endoplasmatischen Retikulum tritt bei allen Pankreatitisformen auf und - geringgradig - auch bei dem einen Papillen-Carcinom mit histologisch intaktem Pankreasparenchym, während diese Dilatation nicht beim normalen Präparat nachweisbar ist. Die Beurteilung des Vorhandenseins pathologischer Protein-Niederschläge in den Acinozyten zeigt keinen Zusammenhang zwischen diesem elektronenmikroskopischen Kriterium und dem histologischen Typ der chronischen Pankreatitis. Dieses Protein war nur in der Hälfte der Fälle nachweisbar, während Verfettungen der Acinusepithelien bei allen Pankreatitiden vorkommen. Diese Verfettungen sind besonders stark bei der tryptischen Pankreatitis. Die Beurteilung des Vorhandenseins und des Grads der Reduktion der Sekretgranula in den Acinusepithelien erlaubt keine Differenzierung der verschiedenen histologischen Typen der chronischen Pankreatitis. Die gleiche Aussage gilt für die elektronenmikroskopischen Befunde an den Acinuslichtungen. Die ja/nein-Auflistung

zeigt hier eine gleichmäßige Verteilung der Dilatation dieser Lichtungen, der dyschylischen Sekretpfropfe und des Mikrovilli-Verlustes. Auffällig ist nur, daß bei der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis keine, bei der chronisch-tryptischen Pankreatitis aber immer eine Dyschylie nachweisbar war. Aber auch in den Acinuslichtungen des normalen Bauchspeicheldrüsen-Präparates waren eingedickte Sekretmassen nachweisbar.

Die schematische Zusammenfassung der elektronenmikroskopischen Befunde bei den verschiedenen histologischen Typen der chronischen Pankreatitis (siehe Schema 1) zeigt, daß die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und die Verfettung der Acinusepithelien bei allen diesen Formen der Pankreatitis nachweisbar sind. Die Reduktion der Sekretgranula ist ein fakultatives Kriterium. Die einzelnen Pankreatitisformen lassen sich am ehesten durch das Auftreten einer Dyschylie in den Acinuslichtungen differenzieren. Bei der chronischen Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen bzw. Pseudo-Cyste ist immer eine Dyschylie nachweisbar, während bei der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis keine Sekretpfropfe gefunden wurden. Derartige Eiweißeindickungen sind aber auch in etwa der Hälfte der Fälle mit chronisch-calcifizierender Pankreatitis nachweisbar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der elektronenmikroskopischen Befunde bei den verschiedenen Formen der chronischen Pankreatitis, beim Papillen-Carcinom und beim Normal-Präparat

68

Einteilung der Pankreatitis	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum				Patholog. Protein	Verfettungen				Reduktion der Sekretgranula			Dilatation		Acinuslichtungen mit Dyschylie		mit Mikro-villi-Verlust	
	0	I	II	III		0	I	II	III	0	I	II	III	ja	nein	ja		nein
chronische Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen bzw. Pseudocyste (n = 5)	-	1	3	1	3	2	-	1	1	3	2	-	3	2	5	-	2	3
chronische fibrosierende Pankreatitis ohne Trypsis und Kalk (n = 5)	-	4	-	1	1	4	-	2	2	1	2	1	2	2	3	-	5	1
chronische calcifizierende Pankreatitis (n = 7)	-	3	3	1	4	3	-	3	3	1	2	3	1	5	2	3	4	3
Papillen-Carcinom (n = 1)	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-
normales Pankreas (n = 1)	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-

Schema 1: Zusammenfassung der elektronenmikroskopischen Befunde in Abhängigkeit vom histologischen Typ der chronischen Pankreatitis

	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum	Verfettung der Acinusepithelien	Reduktion der Sekretgranula	Dyschylie der Acinuslichtungen
chronische Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen bzw. Pseudocyste	+	+	+/-	+
chronisch-fibrosierende Pankreatitis ohne Trypsis und Kalk	+	+	+/-	-
chronisch-calcifizierende Pankreatitis	+	+	+/-	+/-
Papillen-Carcinom	+	+	-	-
normales Pankreas	-	-	-	-

2. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung

Die zahlenmäßige Auflistung der elektronenmikroskopischen Befunde in Abhängigkeit vom histologisch bestimmten Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms zeigt keine klaren Zusammenhänge. Mit anderen Worten: Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Reste des erhaltenen Bauchspeicheldrüsenparenchyms erlaubt keine Rückschlüsse auf den Grad der histologisch nachweisbaren Destruktion des gesamten Parenchyms (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung

Grad der Vernarbung	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum		Patholog. Protein	Verfettungen		Reduktion der Sekretgranula		Dilatation	Acinuslichtungen										
	n=1 0	n=9 I		n=6 II	n=3 III	n=8 0	n=4 I		n=6 II	n=1 III	mit Dyschylie	mit Mikrovilli-Verlust							
0 n = 2	1	1	-	-	1	1	-	2	-	-	1	1	1	1	1	-	2		
I n = 5	-	1	3	1	-	2	3	2	-	3	-	2	-	3	2	4	1	2	3
II n = 4	-	3	1	-	-	1	4	-	1	2	1	1	1	2	-	3	1	1	3
III n = 8	-	4	2	2	-	5	3	3	-	3	4	1	2	3	2	1	7	3	5

3. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Kriterium der Verkalkung

Die Prüfung, ob die elektronenmikroskopische Untersuchung erhaltener Acinusepithel-Gruppen unterschiedliche Befunde bei nicht-calcifizierten und bei calcifizierten Pankreatitiden ergibt, erbrachte keine klaren Zusammenhänge (siehe Tab. 10). Sowohl die Reduktion der Sekretgranula, als auch Acinuslichtungs-Veränderungen und pathologisches Protein in den Acinozyten können bei beiden Formen der chronischen Pankreatitis vorkommen. Auffällig ist lediglich, daß die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und die Verfettung der Acinusepithelien bei calcifizierender Pankreatitis ein obligater Befund sind (siehe Schema 2).

Auch der Versuch, einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen elektronenmikroskopischen Parametern und dem Grad der Verkalkungen im Ductus Wirsungianus (siehe Tab. 11) und in den Seitenästen (siehe Tab. 12) zu finden, schlug fehl.

Tabelle 10: Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Kriterium der Verkalkung

Verkalkungen	Acinuslichtungen									
	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum		patholog. Protein		Verfettungen		Reduktion der Sekretgranula		Dilatation	mit Dyschylie
	0	I	II	III	ja	nein	0	I	II	III
Ductus Wirsungianus ja (n = 6)										
	-	3	2	1	3	3	-	2	2	1
	1	6	4	2	7	6	1	5	3	4
nein (n = 13)										
Seitenäste ja (n = 8)										
	-	3	4	1	5	3	-	4	3	1
	1	6	2	2	5	6	1	3	3	4
nein (n = 11)										

Schema 2: Schematische Zusammenfassung der elektronenmikroskopischen Befunde in Abhängigkeit von der Verkalkung oder Nicht-Verkalkung der chronischen Pankreatitis

Grad der Verkalkungen	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum	Patholog. Protein	Verfettungen der Acinus-epithelien	Reduktion der Sekretgranula	Acinuslichtungsveränderungen
Ductus Wirsungianus					
ja	+	+/-	+	+/-	+/-
nein	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Seitenäste					
ja	+	+/-	+	+/-	+/-
nein	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Tabelle 11: Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom Grad der Verkalkung im Ductus Wirsungianus

Grad der Verkalkung des Ductus Wirsungianus	Dilatation des endoplasmatischen Retikulum		Patholog. Protein	Verfettungen		Reduktion der Sekretgranula		Acinuslichtungen		
	O	I II III		O	I II III	O	I II III	Dilatation	mit Dyschylie	mit Mikro-villi-Verlust
I (n = 0)	-	- - -	ja nein	0	I II III	0	I II III	ja nein	ja nein	ja nein
II (n = 2)	-	1 1 -	1 1	-	- 1 1	1 - -	1 - -	2 -	1 1	2 -
III (n = 4)	-	2 1 1	1 3	-	2 2 -	1 2 1	-	2 2	2 2	1 3

4. Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit von der Höhe des Alkoholkonsums

Die Gegenüberstellung der elektronenmikroskopischen Befunde in Abhängigkeit von der Höhe des täglichen Alkoholkonsums zeigt keinen Zusammenhang hinsichtlich der Existenz des pathologischen Proteins in den Acinocyten, der Reduktion der Sekretgranula und der Veränderungen der Acinuslichtungen. Nur bei einem Alkoholkonsum von mehr als 160 g/Tag fällt gehäuft eine Dilatation und eine Dyschylie der Acinuslichtungen auf (siehe Tab. 13).

Die Beurteilung der Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und der Verfettung der Acinusepithelien zeigt dagegen, daß diese beiden Kriterien regelmäßig bei einem Alkoholkonsum von über 80 g/Tag nachweisbar sind. Eine klare Steigerung des Grads dieser Befunde bei einem Alkoholkonsum von mehr als 160 g/Tag ist allerdings nicht zu finden. Kritisch eingeschränkt werden muß auch, daß auch bei Patienten unter dem kritischen Wert von 80 g/Tag Acinusepithelverfettungen und eine - wenn auch geringgradige - Dilatation des endoplasmatischen Retikulum zu finden sind (siehe Tab. 13 und Schema 3).

Schema 3: Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum pro Tag
und Dilatation des endoplasmatischen Retikulum
sowie Verfettungen der Acinusepithelien

Alkoholkonsum pro Tag	Dilatation des endo- plasmatischen Reti- kulum			Verfettungen der Acinusepithelien		
	0	schwach I	stark II,III	0	schwach I,II	stark III
0 - 80 g	+	+	-	+	+	-
80 - 160 g	-	+	+	-	+	+
mehr als 160 g	-	+	+	-	+	+

Tabelle 13: Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom täglichen Alkoholkonsum

Alkoholkonsum pro Tag	Dilatation des endoplasmati- schen Retikulum			Patholog. Protein	Verfettungen			Reduktion der Sekretgranula			Acinauslichtungen					
	0	I	II III		ja	nein	0	I	II III	0	I	II III	Dilatation	mit Dyschylie	mit Mikro- villi-Verlust	
0 - 80 g (n = 4)	1	3	- -	2	2	1	1	2 -	2	1	1 -	2	2	2	1	3
80 - 160 g (n = 8)	1	4	3 1	4	4	-	3	3 2	3	1	3 1	4	4	1	7	2 6
mehr als 160 g (n = 7)	-	2	3 2	4	3	-	3	1 3	3	2	2 -	5	2	6	1	3 4

D i s k u s s i o n

Die chronische Pankreatitis läßt sich nach dem Zeitfaktor, der Art des Exsudats, dem Schweregrad, dem Ausbreitungsweg, der Pathogenese und nach der Ätiologie einteilen (DOERR, 1964; BECKER, 1964, 1970, 1973, 1976; BECKER und STOLTE, 1976; SARLES et al., 1976).

Als mögliche ursächliche Faktoren der immer häufiger werdenden Erkrankung kommen in Betracht:

- der Alkoholabusus (CLARK, 1942; COMFORT et al., 1946; PAULINO-NETTO et al., 1960; MERCADIER, 1965; AMMAN, 1970; PAYAN et al., 1972; READ et al., 1976; SARLES et al., 1976; TRAPNELL, 1976),
- chronischer Eiweißmangel in der Ernährung, insbesondere die Kwashiorkor-Erkrankung (SHAPER, 1960; BLACKBURN et al., 1969; SARLES, 1970; NAGARATMAN et al., 1972; LEHNERT, 1979),
- Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege (PAULINO-NETTO, 1960; SEIFERT, 1966; CREUTZFELDT et al., 1970; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; LEHNERT, 1979),
- duodenale Faktoren (PAULINO-NETTO et al., 1960; LEGGE et al., 1971; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; STOLTE, 1979),
- hypercalciämische Stoffwechselstörungen wie Hyper-

- parathyreoidismus und andere Hypercalciämien (FEROLDI, 1975; MERCADIER, 1965; CAREY und FITZGERALD, 1968; READ et al., 1976; GOEBELL und HOTZ, 1978),
- Hyperlipoproteinämien (CAMERON et al., 1975; READ et al., 1976; LEHNERT, 1979),
 - Mucoviscidose (SARLES et al., 1978; LEHNERT, 1979),
 - Infektionskrankheiten (COMFORT et al., 1946; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; LEHNERT, 1979),
 - vasculäre Faktoren (FEROLDI, 1965; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; LEHNERT, 1979),
 - Trauma (COMFORT et al., 1946; MERCADIER, 1965),
 - bestimmte Medikamente (PAULINO-NETTO et al., 1960; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976),
 - hereditäre Faktoren (SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; LEHNERT, 1979) und
 - Stenosen oder Verschlüsse in der Papilla Vateri oder im präpapillären Ductus Wirsungianus (BERENS et al., 1954; BECKER, 1964; SEIFERT, 1966; READ et al., 1976; SCHMIDT und CREUTZFELDT, 1976; STOLTE et al., 1977).

Während in den Ländern der dritten Welt die Eiweiß-Mangelernährung die Hauptursache der chronischen Pankreatitis ist (SHAPER, 1960; BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; NAGARATHMAN und GUNAWARDENE, 1972; LEHNERT, 1979), sind in den industrialisierten Ländern Mitteleuropas,

Nordamerikas und Südafrikas die "großen Esser und Trinker" besonders gefährdet. In diesen "zivilisierten" Bevölkerungen ist heute sicher der Alkoholabusus die häufigste Ursache der chronischen Pankreatitis (AMMAN, 1970; CREUTZFELDT et al., 1970; SARLES et al., 1964, 1965, 1971, 1976, 1977, 1978; BECKER, 1973; MARKS und BANK, 1976; BORTALO et al., 1976; DÜRR, 1978). In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, daß die Kombination Alkohol + eiweiß- und fettreiche Ernährung auch beim Tier eine chronische Pankreatitis provozieren kann (FIGARELLA et al., 1968; CAMERON et al., 1975; MARKS und BANK, 1976; SARLES et al., 1978).

Die meisten Autoren geben an, daß die kritische Alkoholmenge für Männer bei 80 g reinen Alkohol pro Tag und für Frauen bei 50 g pro Tag liegt (FILIPPINI und LÖFFLER, 1972; FUNOVICS, 1977; DÜRR, 1978; LEHNERT, 1979), die Arbeitsgruppe um SARLES (1976) weist jedoch darauf hin, daß es in vielen Fällen für das Erkrankungsrisiko keine Abgrenzung der täglich aufgenommenen Alkoholmenge nach unten geben muß. Auch die Angaben über die Alkohol-Expositionszeit bis zur Entwicklung einer klinisch manifesten chronischen Pankreatitis schwanken in der Literatur sehr stark. Die SARLES-Arbeitsgruppe berechnete für Männer eine mittlere Expositionszeit von 18 Jahren und für Frauen von 11 Jahren. In dieser Zeit hatten die Männer im Durchschnitt 1166 Liter reinen Alkohol

und die Frauen 605 Liter konsumiert (SARLES et al., 1976). Andere Autoren heben hervor, daß die Latenzzeit zwischen Beginn des Alkoholabusus und der Erstmanifestation der Erkrankung zwischen 3 und 20 Jahren schwankt (OWENS und HOWARD, 1958; MARKS und BANK, 1976).

Genauso breit gefächert wie die Angaben über die kritische Alkoholmenge und die Expositionszeit sind die Theorien zur Pathogenese der alkoholisch induzierten chronischen Pankreatitis.

Die Hypersekretions-Obstruktions-Theorie erklärt die Pathogenese der chronischen Pankreatitis mit einer gesteigerten exokrinen Bauchspeichelsekretion bei gleichzeitiger Provokation eines Abflußhindernisses. Danach stimuliert Alkohol die Magensäuresekretion und damit auch die Sekretin-Produktion in der Duodenalmucosa, was zu einer gesteigerten Pankreassaftsekretion führt (BANKS, 1971; SARLES, 1974). Gleichzeitig soll der Alkohol am Musculus sphincter Oddi eine Tonuserhöhung bis hin zum Spasmus und ein Duodenalschleimhaut-Ödem provozieren können (BANKS, 1971; SARLES et al., 1978). Durch Bauchspeichelhypersekretion bei gleichzeitigem Abflußhindernis im Bereich der Papilla Vateri kann es so zu einem Speichelödem, zur tryptischen Pankreatitis oder zur Ödem-Fibrose kommen (BANKS, 1971; BECKER, 1973, 1976; DREILING, 1975, 1977; HUTTUNEN et al., 1976).

Die Reflux-Theorie geht davon aus, daß bei Alkoholikern

wegen des häufigeren Erbrechens intragastrale und intra-duodenale Drucksteigerungen auftreten können. Man postuliert die Möglichkeit eines Refluxes von Darminhalt oder Galle in das Pankreasgangsystem, was zur Aktivierung des Bauchspeichels und damit zur Autodigestion führen kann (McCUTCHEON, 1968; LEHNERT, 1979).

Die Theorie der direkten toxischen Wirkung des Alkohols auf die Acinuszellen der Bauchspeicheldrüse stützt sich auf tierexperimentelle Studien und morphologische Untersuchungen von Bauchspeicheldrüsenexcisionen bei Alkoholikern. BORDALO et al. (1976) berichten, daß sich bei chronischen Alkoholikern ohne klinisch manifeste Pankreatitis elektronenoptisch in den Acinuszellen der Bauchspeicheldrüse Veränderungen nachweisen lassen, die eine sehr enge Verwandtschaft zu alkoholtoxischen Leberzellveränderungen aufweisen. ORREGO-MATTE et al. (1969) zeigten, daß die Proteinsynthese und die Einbaurate von ^{32}P im Rattenpankreas nach Alkoholexposition vermindert ist.

Auf die Möglichkeit eines direkten cytotoxischen Effekts des Alkohols weisen auch die histologischen Beobachtungen hin, bei denen häufig eine Dyschylie des Pankreassekrets im Gangsystem gefunden wird (SEIFERT, 1966; BECKER, 1970; BÖCKER und SEIFERT, 1972; SEIFERT et al., 1976; DÜRR, 1978).

Die Arbeitsgruppe um SARLES (1976, 1978) postuliert, daß

es beim chronischen Alkoholabusus zu einer Vermehrung der Proteinkonzentration im Pankreassaft kommt. Dies führt zu Präzipitaten in den Acini und den kleinen Speicheldrüsen mit anschließender herdförmiger obstruktiv bedingter Fibrosierung und Kalkeinlagerungen in die eiweißreichen Pfröpfe.

Als Ursache für die vermehrte Proteinsekretion postuliert die Arbeitsgruppe um SARLES eine Erhöhung des Vagotonus (CELENER et al., 1977) und dadurch bedingter erhöhter Ausschüttung von Cholecystokinin-Pankreozymin.

Endgültig geklärt ist aber der direkte oder indirekte Wirkungsmechanismus des Alkohols auf das exokrine Bauchspeicheldrüsenparenchym bisher noch nicht. Nach wie vor stehen wir in der Medizin vor dem Dilemma des Nicht-Wissens, warum bei dem einen Patienten trotz bekanntem Alkoholabusus keine Organschäden nachweisbar sind, bei dem anderen das "Zielorgan" Leber, bei dem nächsten das zentrale oder periphere Nervensystem und bei der hier diskutierten Erkrankung das Zielorgan Bauchspeicheldrüse betroffen ist.

Bisher ist der Alkoholabusus heute in den "Zivilisationsländern" die Hauptursache der chronischen Pankreatitis. Diese Kenntnis verleitet aber auch manchmal dazu, das Kausalitätsbedürfnis "bequem" zu befriedigen, indem man Patienten mit chronischer Pankreatitis auch bei unsicherer

entsprechender Anamnese den Stempel "Alkoholiker" aufdrückt.

In dieser Situation wäre eine morphologische Methode zur ätiologischen Differenzierung der chronischen Pankreatitis von großem Wert. Mit histologischen Untersuchungen ist diese Differenzierung leider nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit möglich (STOLTE, 1979).

Nach SEIFERT (1976) soll aber die Unterscheidung der primär obstruktiv bedingten chronischen Pankreatitis von der alkoholtoxisch ausgelösten chronisch-sklerosierenden Pankreatitis mit Hilfe der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchung des exkretorischen Bauchspeicheldrüsenparenchyms möglich sein.

Danach findet man bei der chronisch-obstruktiven Pankreatitis

- gut erhaltene Mitochondrien,
- autophage Vakuolen,
- Abbau von Acinusepithelien,
- keine Dilatation des endoplasmatischen Retikulum,
- keine Störung der Sekretgranula und
- kein abnormes Protein.

Bei der chronisch-sklerosierenden Pankreatitis zeigen sich

- gut erhaltene Mitochondrien,
- Reduktion der Sekretgranula,
- zystische Dilatation des endoplasmatischen Retikulum mit abnormem Protein.

Wir haben die SEIFERT'schen Kriterien zum Anlaß genommen, die anamnestischen Daten über den täglichen Alkoholkonsum mit den histologischen und transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnissen an 19 Pankreasresektionspräparaten zu vergleichen. 17 Patienten waren wegen chronischer Pankreatitis operiert worden, einmal bestand ein Papillen-Carcinom und zum Vergleich diente ein Normal-Präparat einer diagnostischen Pankreasschwanz-Resektion.

Von den Fällen mit chronischer Pankreatitis wurden - je nach histologischer Qualität der chronischen Pankreatitis - drei Gruppen ausgewählt:

- chronische Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen und/oder Pseudozysten (n = 5),
- chronische fibrosierende Pankreatitis ohne tryptische Nekrosen, Pseudozysten oder Verkalkungen (n = 5) und
- chronische calcifizierende Pankreatitis (n = 7).

Ein weiteres Auswahlkriterium für diese Untersuchung war die Höhe des täglichen Alkoholkonsums:

- 0 - 80 g/Tag (n = 4),
- 80 - 160 g/Tag (n = 8) und
- mehr als 160 g/Tag (n = 7).

Dieses Material haben wir unter zwei Aspekten analysiert:

1. Zunächst haben wir geprüft, ob zwischen einzelnen histologischen Merkmalen Zusammenhänge bestehen und

sich Beziehungen zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem histologischen Befund herausarbeiten lassen.

2. Außerdem haben wir analysiert, ob es zwischen elektromikroskopischen Befunden, dem täglichen Alkoholkonsum und den histologischen Befunden charakteristische Zusammenhänge gibt.

Alkoholkonsum und histologische Befunde sowie Zusammenhänge zwischen einzelnen histologischen Kriterien

Zwischen der Höhe des Alkoholkonsums, dem histologischen Typ der chronischen Pankreatitis, dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Grad der Verkalkung bestanden in unserem Untersuchungsgut keine statistisch faßbaren Zusammenhänge. Auffällig war lediglich, daß in der Gruppe der Patienten mit sehr starkem Alkoholkonsum mehr hochgradige Verkalkungen nachweisbar waren. Grundsätzlich scheint aber der vielfach behauptete Zusammenhang Alkoholkonsum = chronische calcifizierende Pankreatitis (SARLES et al., 1976) nicht richtig zu sein. Selbst bei Patienten mit sehr starkem Alkoholabusus finden sich nicht-verkalkende fibrosierende oder tryptische Pankreatitiden. Allerdings haben wir die Dauer des Alkoholabusus und die Dauer der Schmerzanamnese nicht berücksichtigen können. Daß bezüglich des Auftretens der Verkalkungen die Dauer

der Erkrankung eine größere Rolle zu spielen scheint als die Höhe des Alkoholkonsums, läßt sich daraus ablesen, daß bei den nur geringgradig vernarbten Resektionspräparaten mit chronischer tryptischer Pankreatitis nur einmal eine geringgradige Verkalkung und 2mal eine Dyschylie nachweisbar waren. Bei den chronisch-fibrosierenden Pankreatitiden stieg der Grad des narbigen Ersatzes des exokrinen Parenchyms an, aber auch hier sind Sekreteindickungen selten, Verkalkungen kommen definitionsgemäß nicht vor.

Dagegen ist bei der chronischen calcifizierenden Pankreatitis das Ausmaß der exokrinen Parenchymvernarbung in der Regel hochgradig.

Der Vergleich der Existenz und des Grads der Calcifizierungen im Gangsystem und des Grads der Parenchymvernarbung zeigte, daß das Auftreten der Verkalkungen in der Regel eine Folge des narbigen Ersatzes des Parenchyms ist, daß also nicht nur die qualitative Störung der Produktion des Bauchspeichels, sondern auch die Störungen des Transportweges mit Stenosen, Kaliberunregelmäßigkeiten, Windungen und Transformation der Pankreasgangepithelien in die Morphogenese der Verkalkungen eingehen (STOLTE, 1979). Für diese Hypothese sprechen auch klinisch-radiologische Verlaufsbeobachtungen über die Progredienz der chronischen Pankreatitis (RÖSCH, persönliche Mitteilung).

Elektronenmikroskopische Befunde in Abhängigkeit vom
Alkoholkonsum und von histologischen Befunden

Bei der Besprechung dieser Zusammenhänge muß zunächst kritisch eingeschränkt werden, daß auf Grund der unterschiedlichen fokalen Ausprägung der chronischen Pankreatitiden die elektronenmikroskopischen Befunde verschiedener Regionen eines Resektionspräparates außerordentlich stark variieren können. Neben nahezu normalen Acini finden sich stark pathologisch veränderte Drüsenformationen, was ja auch schon aus histologischen Untersuchungen über die segmentäre chronische Pankreatitis bekannt ist (STOLTE, 1979). Die zweite Einschränkung resultiert aus unserer retrospektiven Aufarbeitung des Materials, das nach Glutaraldehyd-Fixation zunächst in Millonig-Puffer aufbewahrt wurde und nicht sofort frisch weiterverarbeitet wurde. Deshalb ist die Aussagekraft der feinstrukturellen Untersuchung - insbesondere der Kerne und der Mitochondrien - eingeschränkt.

Wir wollen auch nicht auf die Desintegration der Acini und die fibrosierenden Veränderungen im Interstitium der auseinandergedrängten Acini sowie die Transformation der zentroacinären Zellen und der Isthmusepithelien eingehen und uns nur auf die cytoplasmatischen Veränderungen innerhalb der Acinusepithelien beschränken.

Das breite, fokal unterschiedlich stark ausgeprägte und inkohstante Spektrum der elektronenmikroskopischen Befunde am acinären Parenchym reicht vom Mikrovilli-Verlust der Epithelien über die Dilatation und die Dyschylie der Acinuslichtungen, die Reduktion der Sekretgranula, cytoplasmatische Verfettungen, bis hin zur Dilatation des endoplasmatischen Retikulum mit und ohne Ansammlung von Protein in diesen dilatierten Formationen.

Nahezu konstant sind von diesen Veränderungen die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und die Verfettungen nachweisbar. Diese Aussage gilt für alle histologischen Typen der chronischen Pankreatitis und ist auch nicht abhängig vom Grad der Parenchymvernarbung. Mit anderen Worten: Die elektronenmikroskopische Untersuchung kleiner Areale des acinären Parenchyms erlaubt keine Rückschlüsse auf den histologischen Typ der chronischen Pankreatitis und den Grad der narbigen Destruktion des Gesamtorgans. Auch der Versuch, einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen elektronenmikroskopischen Parametern und dem Grad der Verkalkungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen zu finden, schlug fehl. Der Befund, daß bei chronischen Pankreatitiden mit tryptischen Nekrosen und/oder Pseudocysten immer eine acinäre Dyschylie nachweisbar war, diese aber bei der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis nicht und bei der chronisch-calcifizierenden Pankreatitis in nur etwa der Hälfte der Fälle gefunden

wurde, bedarf der Überprüfung an einem größeren Material. Eine Abhängigkeit des Auftretens dieser dyschylischen Pfröpfe von der Höhe des Alkoholkonsums konnten wir nicht sichern, wenn auch auffiel, daß bei einem Alkoholkonsum von über 160 g/Tag gehäuft eine Dilatation und Dyschylie der Acinuslichtungen auftrat. Die Beurteilung der Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und der Verfettung der Acinusepithelien zeigt dagegen, daß diese beiden Kriterien regelmäßig bei einem Alkoholabusus von über 80 g/Tag nachweisbar sind. Eine Steigerung des Grads dieser Befunde bei einem Alkoholkonsum von mehr als 160 g/Tag ist allerdings nicht mehr zu finden. Kritisch eingeschränkt werden muß auch, daß auch bei Patienten unter dem kritischen Wert von 80 g/Tag Acinusepithelverfettungen und eine - wenn auch nur geringgradige - Dilatation des endoplasmatischen Retikulum zu finden sind.

Auf Grund dieser Ergebnisse kommen wir zu dem Schluß, daß mit Hilfe der transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchung von Resektions- oder Excisionsmaterial menschlicher Bauchspeicheldrüsen keine sichere Aussage über die Ätiopathogenese der chronischen Pankreatitis möglich ist.

Dies mag aber auch daran liegen, daß es je nach dem Stadium der chronischen Pankreatitis, je nach Vernarbungsgrad und daraus folgender (wenn auch nur umschriebener)

Verzerrung des Gangsystems zu Überlagerungen der alkohol-toxischen und der obstruktiven morphogenetischen Mechanismen des Zelluntergangs kommen kann. Da wir aber auch bei Patienten ohne Alkoholabusus und bei dem einen Patienten mit Papillen-Carcinom eine Dilatation des endoplasmatischen Retikulum gefunden haben, glauben wir nicht, daß dieses Phänomen - wie SEIFERT angibt - nicht auch bei obstruktiven Parenchymveränderungen vorkommen kann.

Dies zeigen auch tierexperimentelle Studien und elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Bauchspeicheldrüsen.

Im Tierexperiment wurden besonders die Auswirkungen einer akuten und chronischen Alkoholgabe untersucht (Lit. siehe SARLES et al., 1976, 1978). Daneben wurden die Auswirkungen verschiedener, in den Zellstoffwechsel eingreifender Noxen geprüft, so u.a. Puromycin (LONGNECKER et al., 1975), Äthionin (EKHOLM et al., 1962), Vinkristin (SEIFERT et al., 1976), Aflatoxin (SEIFERT et al., 1976), Steroide (BOURRY et al., 1976), Choline (FÖLSCH und CREUTZFELDT, 1977). Auch die Auswirkungen verschiedener gastrointestinaler Hormone wurden untersucht: Caerulein (BIEGER et al., 1976; VÖLKL et al., 1976; DELCOURT et al., 1977; LAMPEL und KERN, 1977), Pentagastrin (MAYSTON und BARROWMAN, 1971), Motilin (KONTUREK et al., 1976) und Pentolinium und Vagotomie (TISCORNIA et al., 1973). Auch die Folgen der Eiweißmangelernährung (KAGARATMAN

und GUNAWARDENE, 1972; SHAPER, 1960) und die Strahlenwirkung (EPPIG und LEITER, 1977) wurden analysiert.

Bei all diesen Untersuchungen ergaben sich vergleichbare, allerdings unterschiedlich stark ausgeprägte Befunde:

- Lipidtropfen in den Acinuszellen (DARLE et al., 1968; FIGARELLA et al., 1968),
- Reduktion der Sekretgranula (BOQUIST und EDSTRÖM, 1970; FIGARELLA et al., 1968; SARLES et al., 1971; BIEGER et al., 1976; HUTTUNEN et al., 1976),
- Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (BIEGER et al., 1976; HUTTUNEN et al., 1976),
- Hypertrophie des Golgi-Apparats und der Mitochondrien (FIGARELLA et al., 1968; BOQUIST und EDSTRÖM, 1970; HUTTUNEN et al., 1976),
- Autophagie-Vacuolen (LONGNECKER et al., 1975; LAMPEL und KERN, 1977),
- Autolyse und zelluläre Destruktion (ZELIGS et al., 1975; BIEGER et al., 1976; HUTTUNEN et al., 1976).

Histochemisch wurden bei den Alkohol-Experimenten vor allem Proteinsekretionsstörungen, Proteinniederschläge im Pankreasgangsystem und Veränderungen der Bikarbonatkonzentration gefunden (TSUZUKI et al., 1965; SARLES, 1970; SARLES et al., 1971; NAKAMURA et al., 1972; BAYER et al., 1972; TISCORNIA et al., 1974, 1976; BIEGER et al., 1976; BOURRY et al., 1976; HUTTUNEN et al., 1976).

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen an menschlichem Operationsmaterial wurden an chronischen alkohol-toxischen Pankreatitiden, chronisch-calcifizierenden Pankreatitiden und an der Kwashiorkor-Pankreatitis durchgeführt.

Kurz zusammengefaßt ergaben sich dabei folgende Befunde:

- Abnorme Formen von Phospholipid-Vacuolen (TASSO, 1967; BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; SARLES, 1971; BORDALO et al., 1976),
- Dilatation des endoplasmatischen Retikulum (BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; SARLES, 1974; SARLES et al., 1976; BORDALO et al., 1976; SEIFERT et al., 1976; SARLES und SAHEL, 1976),
- Reduktion der Sekretgranula, manchmal mit Vermehrung der unreifen Procymogengranula (BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; DAVID, 1967; SARLES, 1974; SARLES et al., 1976; SARLES und SAHEL, 1976; SEIFERT et al., 1976),
- Hypertrophie der Mitochondrien und des Golgi-Apparats (BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; SARLES, 1971; SARLES et al., 1976; SARLES und SAHEL, 1976),
- Ausbildung von Vacuolen und Cytoplasmadestruktion (BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; SARLES, 1971; SARLES et al., 1976; SEIFERT et al., 1976),
- degenerative Kernveränderungen (DAVID, 1967; SARLES, 1974; SARLES et al., 1976; SARLES und SAHEL, 1976),

- Mikrovilli-Verlust und Dyschylie in den Acinuslichtungen (SARLES et al., 1965; BLACKBURN und VINIJCHAIKUL, 1969; PAYAN et al., 1972; BORDALO et al., 1976),
- Atrophie des Parenchyms (SHAPER, 1960; SARLES und SARLES, 1964; SARLES et al., 1971; PAYAN et al., 1972) und
- Hyperfunktion der Acinuszelle (SARLES, 1974; SARLES und SAHEL, 1976).

All diese Befunde bei verschiedenen Formen der chronischen Pankreatitis entsprechen den elektronenmikroskopischen Veränderungen, die wir in dieser Studie dargestellt haben. Unser Versuch, durch den Vergleich des Alkoholkonsums der Patienten und der histologischen Befunde mit den elektronenmikroskopischen Veränderungen zu einer besseren ätiologischen und pathogenetischen Klassifizierung der chronischen Pankreatitis auf Grund elektronenmikroskopischer Kriterien zu kommen, hatte nicht den gewünschten Erfolg.

Die unterschiedlichen morphologischen Bilder, das breite, fokal betonte Spektrum der Befunde, weitgehend unabhängig vom Grad der Verkalkung im Gangsystem, vom histologischen Typ der chronischen Pankreatitis, von der Höhe des Alkoholkonsums und vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms deuten darauf hin, daß unterschiedliche morphogenetische Mechanismen (z.B. direkte oder indirekte alko-

holtoxische Wirkungen und primäre oder sekundäre obstruktiv bedingte Veränderungen) in ein und derselben Drüse mit manifester chronischer Pankreatitis ablaufen können. Dies zeigt besonders die konstant nachweisbare cytoplasmatische Verfettung als möglicher Ausdruck einer metabolisch induzierten Schädigung und die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum als mögliche Folge des Sekretrückstaus.

Z u s a m m e n f a s s u n g

19 Pankreas-Resektionspräparate (17 chronische Pankreatitiden, 1 Papillen-Carcinom, 1 Normal-Präparat) wurden transmissionselektronenmikroskopisch untersucht. Die elektronenmikroskopischen Befunde an den Acinuszellen wurden mit dem Alkoholkonsum der Patienten und mit verschiedenen histologischen Befunden verglichen. Das Ziel der Studie war, elektronenmikroskopische differentialdiagnostische Kriterien zu finden, die eine bessere ätiopathogenetische Zuordnung der chronischen Pankreatitis im Einzelfall erlauben.

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Alkoholkonsums der Patienten und histologischen Merkmalen - Typ der chronischen Pankreatitis, Grad der Parenchymvernarbung und Grad der Verkalkung - war nicht nachweisbar. Der Grad der Verkalkung im Gangsystem ist abhängig vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms.

Die elektronenmikroskopischen pathologischen Befunde - Mikrovilli-Verlust der Acinuszellen, Dilatation der Acinuslichtungen mit und ohne Dyschylie, Reduktion der Sekretgranula, cytoplasmatische Verfettungen und die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum mit und ohne Ansammlungen von pathologischem Protein - waren fokal

unterschiedlich stark ausgeprägt. Nahezu konstant nachweisbar sind die Verfettungen und die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum. Der histologische Typ, der Grad der Parenchymvernarbung und der Grad der Calcifizierung hatten keinen eindeutigen Einfluß auf Art und Konstellation der elektronenmikroskopischen Befunde. Bei der chronischen tryptischen Pankreatitis und bei einem Alkoholkonsum von über 160 g/Tag fiel allerdings ein gehäuftes Auftreten dyschylischer Pfröpfe in den Acinuslichtungen auf. Die Dilatation des endoplasmatischen Retikulum und die Verfettungen der Acinuszellen sind regelmäßig bei einem Alkoholkonsum von über 80 g/Tag nachweisbar. Eine klare Abgrenzung der alkoholtoxischen und der obstruktiv bedingten Veränderungen der Acinuszellen ist aber nicht möglich.

L i t e r a t u r

- ACOSTA, J.M., C.L. LEDESMA:
Gallstone migration as a cause acute
pancreatitis.
New Engl. J. of Med. 290, 9, 484-487 (1974)
- ALLAN, J., T.T. WHITE:
An alternate Mechanism for the formation
of protein plugs in chronic calcifying
pancreatitis.
Digestion 11: 428-431 (1974)
- AMMANN, R.: Die chronische Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 1: 1-7 (1970)
- BANKS, P.A.: Acute pancreatitis.
Gastroenterology 61, 3, 382-397 (1971)
- BAYER, M., J. RUDICK, C.S. LIEBER, H.D. JANOWITZ:
Inhibitory effect of ethanol on canine
exocrine pancreatic secretion.
Gastroenterology 63: 619-626 (1972)
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas.
Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der
normalen und pathologischen Anatomie. H. 1
Hrsg.: W. Bargmann und W. Doerr
G. Thieme, Stuttgart 1957
- BECKER, V., J. SCHAEFER:
Die Bedeutung des Speichelödems für die
Pankreasatrophie nach experimenteller
Gangunterbindung.
Virchows Arch. 330: 243-266 (1957)
- BECKER, V.: Tryptische Pankreatitis und tryptische
Nekrose.
Dtsch. Med. Wschr. 14: 671-676 (1964)

- BECKER, V.: Pathogenese und pathologische Anatomie
der chronischen Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 100: 1194-1200 (1970)
- BECKER, V.: Bauchspeicheldrüse.
In: Spezielle pathologische Anatomie. Bd. VI
Hrsg.: W. Doerr, G. Seifert, E. Uehlinger
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973
- BECKER, V.: Allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse.
Handbuch der Inneren Medizin (Sonderdruck)
Springer, Berlin-Heidelberg 1976
- BECKER, V., M. STOLTE:
Klinische Pathologie des Pankreas.
Med. Welt 27 (N.F.): 901-907 (1976)
- BERENS, J.J., A.H. BAGGENSTOSS, H.K. GRAY:
Ductal changes in chronic pancreatitis.
Arch. of Surg. 68: 723-733 (1954)
- BIEGER, W., A. MARTIN-ACHARD, M. BASSLER, H.F. KERN:
Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas (stimulation by in vivo infusion of caerulein).
Cell Tiss. Res. 165: 435-453 (1976)
- BIEGER, W., J. SEYBOLD, H.F. KERN:
Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas (Kinetic studies on accelerated transport following caerulein infusion in vivo).
Cell Tiss. Res. 170: 203-219 (1976)
- BLACKBURN, W.R., K. VINIJCHAIKUL:
The pancreas in kwashiorkor an electron microscopic study.
Lab. Invest. 20: 305-318 (1969)
- BLUM, A.L., W. BRÜHLMANN, P. PETER, G.J. KREJS:
Diagnose und Differentialdiagnose der chronischen Pankreatitis.
Münch. med. Wschr. 117: 1979-1986 (1975)

- BÖCKER, W., G. SEIFERT:
Zur Pathologie der Alkohol-Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 97: 803-808 (1972)
- BOQUIST, L., C. EDSTRÖM:
Ultrastructure of pancreatic acinar and
islet parenchyma in rats at various inter-
vals after duct ligation.
Virchows Arch. Abt.A Path. Anat. 349: 69-79
(1970)
- BORDALO, O., D. CONVALVES, M. NORONHA:
Morphologic evidence of cytologic damage to
the pancreatic parenchyma in alcoholics:
preliminary observations.
Scand. J. Gastroent., 11. Suppl. 141 (1976)
- BORDALO, O., M. NORONHA, D.A. DREILING:
Further studies indicating a toxic metabolic
action of alcohol on pancreatic cells; Corre-
lations with hepatic pathology and diet
European Pancreatic Club, 10th Symposium,
abstracts of papers No. 98
Irish J. med. Sci. (Suppl.) 1977
- BOURRY, J., H. SARLES, R. LAUGIER:
Steroid induced secretory and pathological
changes in rats pancreas.
Scand. J. Gastroent., 11. Suppl. 141 (1976)
- BROOKS, F.P., J.E. THOMAS:
The effect of alcohol on canine external
pancreatic secretion.
Gastroenterology 23, 1, 36-39 (1953)
- BUTCHER, H.R.: Serum amylase response to prostigmine in
experimental pancreatic obstruction.
Gastroenterology 24, 2, 155-158 (1953)
- CAMERON, J.L., G.D. ZUIDEMA, S. MARGOLIS:
Zur Pathogenese der Alkohol-Pankreatitis
(A pathogenesis for alcoholic pancreatitis)
Surgery 77: 754-763 (1975)

CAREY, M.C., O. FITZGERALD:

Hyperparathyroidism associated with chronic
pancreatitis in a family.

Gut 9: 700-703 (1968)

CAVARZAN, A., A. TEIXEIRA, G. PALASCIANO, J. DZIENISZEWSKI,
O. TISCORNIA, H. SARLES:

Chronic alcohol feeding and gastrin phase of
rat exocrine pancreatic secretion.

Research Forum of the Société Nationale
Française de Gastroenterologie

Digestion 11: 442 (1974)

CELENER, D., P. LECHENEDE la PORTE, O. TISCORNIA,
H. SARLES:

Histochemical study of cholinergic activi-
ties in exocrine pancreas of dog: Modifica-
tions related to chronic alcoholism.

Biomedicine 27: 161 (1977)

CHALLICE, C.E., D. LACY:

Feine structure of exocrine cells of the
pancreas.

Nature 174: 1150-1151 (1954)

CHURG, A., W.R. RICHTER:

Early changes in the exocrine pancreas of
the dog and rat after ligation of the pan-
creatic duct.

Am. J. Path. 63, 3, 521-534 (1971)

CLARK, E.:

Pancreatitis in acute and chronic alcoholism.

Am. J. Dig. Dis. 9: 428 (1942)

CLEMENTE, F., T. RIBEIRO, E. COLOMB, C. FIGARELLA,
H. SARLES:

Comparison des proteines de sucs pancreati-
ques humanis normaux et pathologiques.

Dosager de proteines sriques et neise en
evidience d'une proteine particuliere dans
la pancreatite chronique calcificante.

Biochim. Biophys. Acta 251: 456-466 (1971)

COMFORT, M.W., E.E. GAMBIL, A.H. BAGGENSTOSS:

Chronic relapsing pancreatitis.

Gastroenterology 6, 5, 376-408 (1946)

- CREUTZFELDT, W.: Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exocrinen Pankreas.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 70: 781-801 (1964)
- CREUTZFELDT, W., H. FEHR, H. SCHMIDT:
Verlaufsbeobachtungen und diagnostische Verfahren bei der chronisch-rezidivierenden und chronischen Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 100: 1180-1189 (1970)
- DARLE, N., R. EKHOLM, Y. EDLUND:
Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long-term intake of ethanol.
Gut 9: 256 (1968)
- DAVID, H.: Elektronenmikroskopische Organpathologie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1967
- DELCOURT, A., A. MESA, P. WETTENDORF, A. van MELSEN:
Effect of caerulein on -glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in the duodenal juice in chronic pancreatitis.
Digestion 15: 385-389 (1977)
- DIMAGNO, P.E., R. MALAGELADA, L.W.G. VAY:
Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 252: 200 (1975)
- DREILING, D.A.: Studies in pancreatic function (The use of the secretin test in the diagnosis of pancreatitis).
Gastroenterology 24, 4, 540-555 (1953)
- DREILING, D.A.: Alcoholism, alcoholic pancreatitis and pancreatic secretion.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 252: 187 (1975)
- DREILING, D.A., O. BORDALO:
Toxisch-metabolische Pathogenese der Alkoholischen Pankreatitis.
Alcoholism: Clin. u. Exp. Res. 1: 293-299 (1977)

- DOERR, W.: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 70: 718-758 (1964)
- DÜRR, H.K.: Alkoholschädigung des Pankreas.
Internist 19: 123-130 (1978)
- EKHOLM, R., Y. EDLUND, Z. ZELANDER:
The ultrastructure of the rat exocrine pancreas after ethionine administration.
J. Ultrastructure Res. 6: 138 (1962)
- EKHOLM, R., Y. EDLUND, T. ZELANDER:
The ultrastructure of the rat exocrine pancreas after brief ethionine exposure.
J. Ultrastructure Res. 7: 102-120 (1962)
- EPPIG, J.J., E.H. LEITER:
Exocrine pancreatic insufficiency syndrom in CBA/J mice.
Am. J. Path. 86, 1, 17-30 (1977)
- FEROLDI, J.: Calcifying pancreatitis.
Bibl. gastroent. 7: 140-157 (1965)
- FIGARELLA, C., F. TASSO, J. CLOP, H. SARLES, PICARD:
A study of the effect of ethanol and dietary fat on the pancreas of the rat.
Gut 9: 256 (1968)
- FILIPPINI, L., A. LÖFFLER:
Exokrine Pankreasfunktion bei chronischem Alkoholüberkonsum.
Dtsch. med. Wschr. 97: 596-600 (1972)
- FÖLSCH, U.R., W. CREUTZFELDT:
Pancreatic duct cells in rats: secretory studies in response to secretin, cholecystokinin-pancreozymin, and gastrin in vivo.
Gastroenterology 73, 5, 1053-1059 (1977)

- FORELL, M.M.: Diagnostisches Vorgehen bei der chronischen Pankreatitis unter Berücksichtigung der Aussagekraft der einzelnen Methoden. Internist 20: 360-366 (1979)
- FUNOVICS, J.: Die alkoholische Pankreatitis. Münch. med. Wschr. 119: 13,450 (1977)
- FUX, H.D., J. RIVAS-MARTIN, H.J. HAMMAN, H.D. SCHMIDT: Pankreaspseudozysten-Klinik und chirurgische Behandlung. Med. Klinik 72,3, 86-93 (1977)
- GOEBEL, H., M.V. SINGER: Wirkungen von Alkohol am menschlichen und tierischen Pankreas. Leber Magen Darm 8: 304 (1978)
- GOEBEL, H., J. HOTZ: Kalzium, Pankreassekretion und Pankreatitis. Leber Magen Darm 6: 211 (1976)
- GROBSTEIN, C.: Cytodifferentiation and its control. Science 3607: 143 (1964)
- HÜBNER, K.: Pathologisch-anatomische Übersicht der Pankreaserkrankungen. Therapiewoche 28: 6876 (1978)
- HUTTUNEN, R., P. HUTTUNEN, P. JALOVAARA: The effect of chronic intragastric alcohol ingestion on the pancreatic secretion of the rat. Scand. J. Gastroent. 11: 103-106 (1976)
- KIEFHABER, P., J. KLEMM, K. MORITZ, M. OTTE: Möglichkeiten und Wertigkeit endoskopischer Methoden in der Diagnostik chronischer Pankreaserkrankung. Internist 20: 341-352 (1979)
- MAYSTON, P.D., J.A. BARROWMAN: Trophic effects of pentagastrin on rat pancreas. Gastroenterology 61, 6, 939-940 (1971)

- KONTUREK, S.J., A. DEMBINSKI, R. KROL, E. WÜNSCH:
Effects of motilin on gastric and pancreatic
in dogs.
Scand. J. Gastroent. 39: 57-61 (1976)
- KOWLESSAR, O.D.: Management of mild and severe alcoholic
pancreatitis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252: 208 (1975)
- KRATOCHVIL, P., G. BRANDSTÄTTER, F. WIEDNER, E. JUSTICH:
Die Bedeutung des Serumlipaseevokations-
tests und der retrograden Pankreatiko-
graphie für die Diagnostik chronischer
Pankreaserkrankungen.
Med. Klin. 72: 97-85 (1977)
- LAMPEL, M., H.F. KERN:
Acute interstitiell pancreatitis in the rat
induced by excessive dosis of a pancreatic
secretagogue.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 373:
97-117 (1977)
- LEDERER, P., M. STOLTE, H. TULUSAN:
Oberflächengestaltung des Gangbaums der
gesunden und kranken Bauchspeicheldrüse.
Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 372:
109-121 (1976)
- LEGGE, D.A., H.N. HOFFMAN, H.C. CARLSON:
Pancreatitis as a complication of regional
enteritis of the duodenum.
Gastroenterology 61, 6, 834-837 (1971)
- LEHNERT, P.: Ätiologie und Pathogenese der chronischen
Pankreatitis.
Internist 20: 321-330 (1979)
- LILJA, P., I. IHSE, B. ARNESJÖ, S. BENGMARK:
Total pancreatectomy for cancer. An analysis
of 49 cases.
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 141 (1976)
- LONGNECKER, D.S., B.G. CRAWFORD, D.J. NADLER:
Recovery of pancreas from mild puromycin-
induced injuri.
Arch. Pathol. 99: 5-10 (1975)

- MARKS, N., S. BANK:
Clinical aspects (of chronic pancreatitis).
Gastroenterology Vol. 3,
W.B. Saunders Company 1976
- McCUTCHEON, A.D.:
A fresh approach to pathogenesis of
pancreatitis.
Gut 9: 296 (1968)
- MERCADIER, M.:
Aetiology and morbid anatomy of chronic
pancreatitis-Analysis of 163 cases.
Bibl. gastroent. 7: 1-20 (1965)
- MEYER, K.A., A.I. SHERIDAN, R.F. MURPHY:
Pseudocyst of pancreas.
Surg., Gyn. & Obst. 88: 219 (1949)
- NAGARATMAN, N., K.R.W. CUNAWARDENE:
Aetiological factors in pancreatic calcification
in ceylon.
Digestion 5: 9-16 (1972)
- NAKAMURA, K., H. SARLES, H. PAYAN:
Three-dimensional reconstruction of the pancreatic
ducts in chronic pancreatitis.
Gastroenterology 62,5, 942-949 (1972)
- NEHER, M., G. MANGOLD, H. SCHÖNBORN:
Akute hämorrhagisch-nekrotisierende Verlaufsformen
der chronischen rezidivierenden Pankreatitis.
Münch. med. Wschr. 119: 191-192 (1977)
- NIZZE, H.:
Experimentelle Fremdserumpankreatitis.
Zbl. allg. Path. 119: 294-302 (1972)
- NOGUEIRA, J.R., M.A. FREEDMAN:
Acute pancreatitis as a complication of imuran
therapy in regional enteritis.
Gastroenterology 62, 5, 1040-1041 (1972)

- ORREGO-MATTE, H., E. NAVIA, A. FERES, L. COSTAMAILERE:
Ethanol ingestion and incorporation of ³²P
into phospholipids of pancreas in the rat.
Gastroenterology 56, 2, 280-285 (1969)
- OTTE, M.: Pankreasfunktionsdiagnostik.
Internist 20: 331-340 (1979)
- OWENS, Jr. J.L., J.M. HOWARD:
Pancreatic calcifikation: a late sequel in
the natural history of chronic alcoholism
and alcoholic pancreatitis.
Ann. of Surg. 147, 3, 326-338 (1958)
- PAULINO-NETTO, A., A. DAVID-DREILING, I.D. BARONOFKY:
The relationship between pancreatic calcifi-
kation and cancer of the pancreas.
Ann. Surg. 151 (1960)
- PAYAN, H., H. SARLES, M. DEMIRDJIAN, A.P. GAUTHIER,
R.C. CROS, J.P. DURBEC:
Study of the histological features of chronic
pancreatitis by correspondance analysis.
Identification of chronic calcifying pan-
creatitis as a entity.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. XVII:
663-670 (1972)
- READ, G., J.M. BRAGANZA, H.T. HOWAT:
Pancreatitis - a retrospective study.
Gut 17: 945-952 (1976)
- RÖSCH, W., F. TYMPNER:
Critical evaluation of the Marseille Nomen-
clature of pancreatitis.
VI. World Congress of Gastroenterol.
Abstracts of papers, S. 10, Madrid 1978
- SARLES, H., J.C. SARLES:
Chronische alkoholische Pankreatitis -
chronische calcifizierende Pankreatitis.
Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 70: 773-780
(1964)

- SARLES, H., J.C. SARLES, R. CAMETTE, R. MURATORE,
M. GAINI, C. GUIEN, J. PASTOR, F. Le ROY:
Observations on 205 confirmed cases of acute
pancreatitis, recurring pancreatitis and
chronic pancreatitis.
Gut 6: 545 (1965)
- SARLES, H., R. MURATORE, J.C. SARLES, M. GAINI,
R. CAMETTE, J. PASTOR, C. GUIEN:
Aetiology and pathology of chronic
pancreatitis.
Bibl. gastroent. 7: 75-120 (1965)
- SARLES, J.C.: Lymphangiography in chronic pancreatitis.
Gut 9: 256 (1968)
- SARLES, H.: Etiopathogenie des pancreatites chroniques.
Schweiz. med. Wschr. 100: 1190-1194 (1970)
- SARLES, H., G. LEBREUIL, F. TASSO, C. FIGARELLA,
F. CLEMENTE, M.A. DEVAUX, B. FAGONDE, H. PAYAN:
A comparison of alcoholic pancreatitis in
rat and man.
Gut 12: 377-388 (1971)
- SARLES, H.: Alcoholism and pancreatitis.
I-Scand. J. Gastroent. 6: 193-198 (1971)
- SARLES, H.: Chronic calcifying pancreatitis - chronic
alcohol pancreatitis.
Gastroenterology 66: 604-616 (1974)
- SARLES, H.: Alcohol and the pancreas.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252: 171 (1975)
- SARLES, H., O. TISCORNIA, J. SAHEL:
Ätiologie und Pathogenese der chronischen
Pankreatitis.
Leber Magen Darm 6: 206 (1976)
- SARLES, H., H. PAYAN, F. TASSO, J. SAHEL:
Chronic pancreatitis, relapsing pancreatitis,
calcification of the pancreas.
Gastroenterology Vol. 3,
W.B. Saunders Company 1976

- SARLES, H., R.C. CROS, R. NICOLAS, J.P. DURBEC:
Quantity of alcohol consumption and risk
of chronic pancreatitis.
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 141 (1976)
- SARLES, H., J. SAHEL:
Pathology of chronic calcifying pancreatitis.
Am. J. Gastroent. 66, 2, 117-139 (1976)
- SARLES, H., O. TISCORINIA, G. PALASCIANO:
Chronic alcoholism and canine exocrine
pancreas secretion.
Gastroenterology 72: 238-243 (1977)
- SARLES, H., M. SINGER, J. SAHEL:
Pathologische Anatomie, Pathogenese und
Ätiologie der chronischen Pankreatitis.
Das gastroenterologische Kompendium,
Verlag G. Witzstrock 1978
- SCHMIDT, H., W. CREUTZFELDT:
Etiology and pathogenesis of pancreatitis.
Gastroenterology Vol. 3
W.B. Saunders Company 1976
- SCHREIBER, D., H.J. PROBST:
Sekretorisches aktives Karzinom des exo-
krinen Pankreas (Fallbericht und Litera-
turübersicht).
Zbl. allg. Path. u. Anat. 121: 114-121 (1977)
- SEIFERT, G.: Das morphologische Bild der chronischen
Pankreatitis.
Langenbecks Archiv für Klin. Chir. 316:
264-275 (1966)
- SEIFERT, G., G. BOMMER, G. KLÖPPEL:
Die Wertigkeit der präoperativen Diagnostik
für die chirurgische Taktik (chronische
Pankreatitis).
II. Hamburger Med. Symp., 10. und 11. Dez. 1976
- SHAPER, A.G.: Chronic pancreatic disease and protein
malnutrition.
Lancet 1, 4, 12223-12224 (1960)

- SHAY, H., S.A. KOMAROV, H. SIPLER, S. LORBER:
Effect of pancreatic duct ligation and induced acute pancreatitis on serum alkaline phosphatase in dogs.
Gastroenterology 23, 3, 460-469 (1953)
- SORS, L., G. LEMAIGRE:
Morbid anatomy and aetiology of chronic pancreatitis.
Bibl. gastroent. 7: 121-139 (1965)
- STOLTE, M., O. SCHAFFNER, V. BECKER:
Morphologie und Pathomorphologie der Vater-schen Papille.
In: H. Lindner: Fortschritte der gastro-enterologischen Endoskopie; Bd. 8
Witzstrock-Verlag, Baden-Baden - Brüssel 1977
- STOLTE, M.: Beitrag zur Pathogenese der chronischen Pankreatitis.
Habilitationsschrift Erlangen 1979
- TASSO, F.: Etude ultrastructurale du pancréas dans 8 cas de pancréatites chroniques.
Ann. d'Anatomie patholog., Paris tome 12, 1967, n° 4, pp. 343 & 372
- TASSO, F.N., N. STEMMELIN, H. SARLES, J. CLOP:
Comparative morphometric study of the human pancreas in its normal state and in primary chronic calcifying pancreatitis.
Biomedicine 18: 134-144 (1973)
- TISCORNIA, O.M., G. HAGE, G. PALASCIANO, A.P. BRASCA, M.A. DEVAUX, H. SARLES:
The effects of pentolinium and vagotomy on the inhibition of canine exocrine pancreatic secretion by intravenous ethanol.
Biomedicine 18: 159-163 (1973)
- TISCORNIA, O.M., L. GULLO, H. SARLES, C. BARROS MOTT, A. BRASCA, M.A. DEVAUX, G. PALASCIANO, G. HAGE:
Effects of intragastric and intraduodenal ethanol on canine exocrine pancreatic secretion.
Digestion 10: 52-60 (1974)

- TISCORNIA, O., D. LEVESQUE, H. SARLES:
Modifications of pancreatic secretion induced
by ethanol given during a meal.
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 141 (1976)
- TRAPNELL, J.E.: Chronic relapsing pancreatitis.
Scand. J. Gastroent. 11, Suppl. 141 (1976)
- TSUZUKI, T., N. WATANABE, A.P. THAL:
The effect of obstruction of the pancreatic
duct and acute alcoholism on pancreatic
protein synthesis.
Surgery Vol. 57, No. 5, 724-729 (1965)
- VÖLKL, A., W. BIEGER, H.F. KERN:
Studies on secretory glycoproteins in the rat
exocrine pancreas (Fine structure of the golg
komplex and release of fucose-labeled proteins
after in vivo stimulation with caerulein).
Cell Tiss. Res. 175: 227-243 (1976)
- VONDRASEK, P., G. EBERHARDT, M. CLASSEN:
Endoskopische Halbleitermanometrie im
pankreatikobiliären System.
II. Europ. Kongr. für Endoskopie,
Konstanz 1975
- WARREN, W.D., W.H. MARSH, W.R. SANDUSKY:
An appraisal of surgical procedures for
pancreatic pseudocyst.
Ann. of Surgery 147, 6, 903-920 (1958)
- WEBSTER, P.D.: Secretory and metabolic effects of alcohol
on the pancreas.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 252: 183 (1975)
- ZELIGS, J.D., A. JANOFF, A.E. DUMONT:
The course and nature of acinar cell death
following pancreatic ligation in the
guinea pig.
Am. J. Pathol. 80: 203-226 (1975)



Herrn Prof. Dr. med. Volker B e c k e r , Direktor
des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-
Nürnberg, danke ich herzlich für die Vergabe dieser
Arbeit und die Übernahme des Referates.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil.
M. S t o l t e , Pathologisches Institut der Universität
Erlangen-Nürnberg, für die kritische Hilfe bei der
Planung, Durchführung und Korrektur dieser Dissertation.

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Bernhard
K e d u k und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Klaus
R i c h t e r , Pathologisches Institut der Universität
Erlangen-Nürnberg, für die Hilfe bei der Anfertigung
und Auswertung der elektronenmikroskopischen Befunde.

Besonders danken möchte ich auch Frau Leisse für die
technische Assistenz und Frau Müller für das Schreiben
dieser Arbeit.



Lebenslauf

Am 22. Januar 1951 wurde ich als Sohn des Landesober-
schulinspektors L. Sutan Maruli Tua Napitupulu und sei-
ner Ehefrau Hilderia Napitupulu, geborene Lumbantobing,
in Tarutung (Indonesien) geboren.

Nach sechsjährigem Besuch der Volksschule in P. Siantar
(Indonesien) besuchte ich zunächst die Mittelschule und
legte 1969 mein Abitur in Bandung (Indonesien) ab.

Von April 1970 bis September 1971 habe ich an der Indo-
nesischen Christlichen Universität in Djakarta Human-
medizin studiert und dort das Vorexamen bestanden.

Die deutsche Sprache habe ich zunächst von Juni 1971 bis
September 1971 im Goethe-Institut in Djakarta (Indonesien)
und - im Wintersemester 1971/72 - an der Johann-Wolfgang-
Goethe-Universität in Frankfurt/Main gelernt.

Nach dem Besuch des Studienkollegs in München im Sommer-
semester 1972 und Wintersemester 1972/73 und nach bestan-
dener Kolleg-Abschlußprüfung absolvierte ich das Kranken-
pflege-Praktikum im Sommersemester 1973 am Klinikum rechts
der Isar der Technischen Universität München.

Seit dem Wintersemester 1973/74 habe ich an der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Humanmedizin stu-
diert.

Im April 1980 habe ich den schriftlichen und den mündli-
chen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
bestanden.

Copy-Center 2000
852.ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197